Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

10-153253

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-153253- -00000-0000
Fecha: 2010-12-06 11:21:27 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 441

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** MIMETICOS DE GLUCOCORTICOIDES, METODOS PARA SU FABRICACION, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y USOS DE LOS MISMOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 06-01-2011

(FORMA P-10)

25

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-153253- -00000-0000
Fecha: 2010-12-06 11:21:27 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 441

FORMULARIO UNICO 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: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Rajashekhar BETAGERI**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

2. **Todd BOSANAC**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

3. **Michael Jason BURKE**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

4. **Christian HARCKEN**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

5. **Soojin KIM**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

6. **Daniel KUZMICH**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

7. **Thomas Wai-ho LEE**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

8. **Zhibin LI**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

9. Pingrong LIU
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

10. John LORD
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

11. Hossein RAZAVI
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

12. Jonathan Timothy REEVES
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

13. David THOMSON
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road,
P. O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/US2009/046058 Fecha: 3 de junio de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/149139 A1 Fecha: 10 de diciembre de 2009

(6) **Título (54)**
MIMÉTICOS DE GLUCOCORTICOIDES, MÉTODOS PARA SU FABRICACIÓN, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y USOS DE LOS MISMOS

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 471/004

(8) **Prioridad** SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	6 de junio de 2008	61/059,388

(9) **Comprobante de pago No.:** 10-99,174 **Fecha:** 22 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-99,175 **Fecha:** 22 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-101,713 **Fecha:** 30 de noviembre de 2010

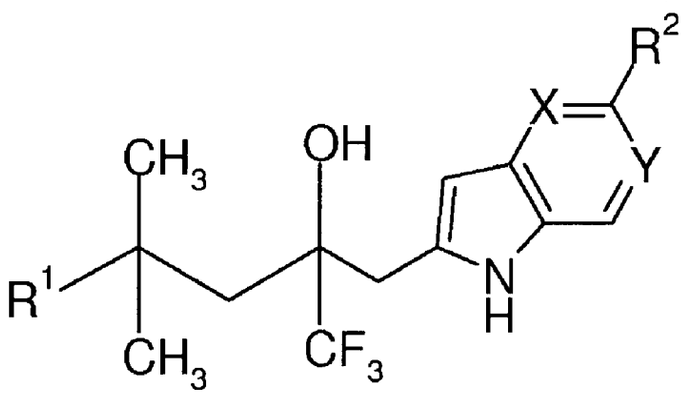
10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $390.000.oo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] 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.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA :

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/149139 A1
   Descripción:
   Páginas 130 en el idioma original
   Páginas 185 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 25
   Figuras: Número (s) 29

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

5

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha alli indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. ----------

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----------
está constituída y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que ~~los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER~~ ----------
quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * MUNICH *

Derechos para la Nación US $ 6.-
Fondo Rotatorio US $ 100.-
Tasa consular US $ 1 x DM 1,60 = DM 169.60 PAGADO

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE ANTECEDE CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C.
07 DIC 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE -4 A 11: 44

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

1-1045133

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA(E)

CONSULADO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
DE CONFORMIDAD CON EL ARTICULO 10 DEL DECRETO 960 DE 1970
DOY FE QUE LA PRESENTE FOTOCOPIA ES COPIA FIEL Y EXACTA
DEL DOCUMENTO QUE TUVE A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO ENCARGADO
01 DIC 2010

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * CONSUL * AMERICA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein, GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy In ... 13, 1995

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature / Firma

COPIA NOTARIAL EXTENDIDA EN EL CIRCULO DE BOGOTA D.C. CERTIFICADO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

01 DIC 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea [illegible]
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

© CAVELIER ABOGADOS

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. PAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
01 DIC 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR.Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.

2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim

Landgericht Mainz

- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedrückten Dienst - ~~stempels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Landgericht Mainz

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
0 7 DIC 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BO

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861 40,-

1995

Amtsinspektor

Por el pres
GONZALO
31929; y LU
en la Carrera
lo dispuesto
Comercio, el
suplentes, en s
todos los asun
recibir notifica
extrajudiciales. E
principal en cas
definitivo de aqu
segundo represent
el tercero al s
rincipal, o el prime
clararán su inte
diante declaración
ombia, o por Nota
olombia en el ex
l cer do respec
itivamente, el sigu
cia o impediment
o o segundo sup
ntación, en su o
dola por el solo
el ejercicio de
tercer suplente e

onfiero (conferim
para obtener
ndustrial y contra
zo (amos) a los
nten ante cuales
jurisdicción, espe
contencioso-adm
de arbitramento,
tos: a) Obtención
lidad, y diseños
a, colectivas, del
mbres comercial
inaciones de orige
o domicilio, es
de uso de esos de
protección del co
lación administrat
conc ión de l
s in riales, y
istrativos o conte
derechos; accio
promuevan. Y pa
ados, puedan sus
tir los hechos de
ar, y ratificar los

Given anc

in/en

er Laudien
Signature

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
01 DIC 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringen Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible
El notario suplente
del notario de Ingelheim
Prof. Dr. Weirich

(Hilo y oblea roja en relieve:)
El notario suplente - Ingelheim

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos noventa y cinco

2

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 DIC 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

10

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 169 del 18 de diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996. Pagados derechos y Fondo Rotatorio US$ 106,--

---

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 DIC 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

_____

_____

C. C. _____

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA) EN ESTA NOTARIA.

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA

DOCUMENTO

LA FUNCION

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

01 01C 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

11

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 DIC 2010
NOTARIO ENCARGADO
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante el 03 NOV 2009

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Compareció (eron)

Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

01 DIC 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 December 2009 (10.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/149139 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 5/44* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 5/46* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/046058

(22) International Filing Date:
3 June 2009 (03.06.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/059,388 6 June 2008 (06.06.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except AO, DE, US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(71) Applicant and
(72) Inventor *(for DE only)*: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

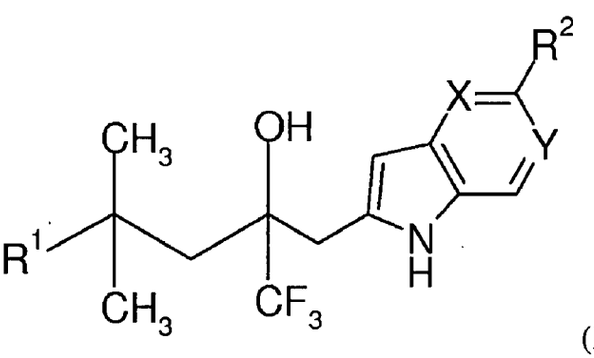
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BETAGERI, Rajashekhar** [IN/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **BOSANAC, Todd** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **BURKE, Michael, Jason** [CA/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **HARCKEN, Christian** [DE/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **KIM, Soojin** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **KUZMICH, Daniel** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **LEE, Thomas, Wai-ho** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **LI, Zhibin** [CN/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **LIU, Pingrong** [CN/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **LORD, John** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **RAZAVI, Hossein** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **REEVES, Jonathan, Timothy** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **THOMSON, David** [GB/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(74) Agents: **MORRIS, Michael, P.** et al.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CM, CO, CR, 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, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,

[Continued on next page]

(54) Title: GLUCOCORTICOID MIMETICS, METHODS OF MAKING THEM, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND USES THEREOF



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula I wherein R_1, R_2, X, and Y are as defined herein, or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof; pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods of modulating the glucocorticoid receptor function and methods of treating disease-states or conditions mediated by the glucocorticoid receptor function or characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes in a patient using these compounds.

WO 2009/149139 A1

WO 2009/149139 A1

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, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

GLUCOCORTICOID MIMETICS, METHODS OF MAKING THEM, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND USES THEREOF

Field of the Invention

The present invention relates to glucocorticoid mimetics or ligands, methods of making such compounds, their use in pharmaceutical compositions, and their use in modulating the glucocorticoid receptor function, treating disease-states or conditions mediated by the glucocorticoid receptor function in a patient in need of such treatment, and other uses.

Background of the Invention

Glucocorticoids, a class of corticosteroids, are endogenous hormones with profound effects on the immune system and multiple organ systems. They suppress a variety of immune and inflammatory functions by inhibition of inflammatory cytokines such as IL-1, IL-2, IL-6, and TNF, inhibition of arachidonic acid metabolites including prostaglandins and leukotrienes, depletion of T-lymphocytes, and reduction of the expression of adhesion molecules on endothelial cells (P.J. Barnes, Clin. Sci., 1998, 94, pp. 557-572; P.J. Barnes *et al.*, Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, pp. 436-441). In addition to these effects, glucocorticoids stimulate glucose production in the liver and catabolism of proteins, play a role in electrolyte and water balance, reduce calcium absorption, and inhibit osteoblast function.

The anti-inflammatory and immune suppressive activities of endogenous glucocorticoids have stimulated the development of synthetic glucocorticoid derivatives including dexamethasone, prednisone, and prednisolone (L. Parente, Glucocorticoids, N.J. Goulding and R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, pp. 35-54). These have found wide use in the treatment of inflammatory, immune, and allergic disorders including rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, juvenile arthritic, and ankylosing spondylitic, dermatological diseases including psoriasis and pemphigus, allergic disorders including allergic rhinitis, atopic dermatitis, and contact dermatitis, pulmonary conditions including asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and other immune and inflammatory diseases including Crohn disease, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, autoimmune chronic active hepatitis, osteoarthritis, tendonitis, and bursitis (J. Toogood, Glucocorticoids, N.J. Goulding and R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, pp. 161-174). They have also been used to help prevent rejection in organ transplantation.

Unfortunately, in addition to the desired therapeutic effects of glucocorticoids, their use is associated with a number of adverse side effects, some of which can be severe and life-threatening. These include alterations in fluid and electrolyte balance, edema, weight gain, hypertension, muscle weakness, development or aggravation of diabetes mellitus, and osteoporosis. Therefore, a compound that exhibited a reduced side effect profile while maintaining the potent anti-inflammatory effects would be particularly desirable especially when treating a chronic disease.

The effects of glucocorticoids are mediated at the cellular level by the glucocorticoid receptor (R.H. Oakley and J. Cidlowski, Glucocorticoids, N.J. Goulding and R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, pp. 55-80). The glucocorticoid receptor is a member of a class of structurally related intracellular receptors that when coupled with a ligand can function as a transcription factor that affects gene expression (R.M. Evans, Science, 1988, 240, pp. 889-895). Other members of the family of steroid receptors include the mineralocorticoid, progesterone, estrogen, and androgen receptors. In addition to the effects mentioned above for glucocorticoids, hormones that act on this receptor family have a profound influence on body homeostasis, mineral metabolism, the stress response, and development of sexual characteristics. Glucocorticoids, N.J. Goulding and R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, is hereby incorporated by reference in its entirety to better describe the state of the art.

A molecular mechanism which accounts for the beneficial anti-inflammatory effects and the undesired side effects has been proposed (e.g., S. Heck *et al.*, EMBO J, 1994, 17, pp. 4087-4095; H.M. Reichardt *et al.*, Cell, 1998, 93, pp. 531-541; F. Tronche *et al.*, Curr. Opin. in Genetics and Dev., 1998, 8, pp. 532-538). Many of the metabolic and cardiovascular side effects are thought to be the result of a process called transactivation. In transactivation, the translocation of the ligand-bound glucocorticoid receptor to the nucleus is followed by binding to glucocorticoid response elements (GREs) in the promoter region of side effect-associated genes, for example, phosphoenolpyruvate carboxy kinase (PEPCK), in the case of increased glucose production. The result is an increased transcription rate of these genes which is believed to result, ultimately, in the observed side effects. The anti-inflammatory effects are thought to be due to a process called transrepression. In general, transrepression is a process

independent of DNA binding that results from inhibition of NF-kB and AP-1-mediated pathways, leading to down regulation of many inflammatory and immune mediators. Additionally, it is believed that a number of the observed side effects may be due to the cross-reactivity of the currently available glucocorticoids with other steroid receptors, particularly the mineralocorticoid and progesterone receptors.

Thus, it may be possible to discover ligands for the glucocorticoid receptor that are highly selective and, upon binding, can dissociate the transactivation and transrepression pathways, providing therapeutic agents with a reduced side effect profile. Assay systems to determine effects on transactivation and transrepression have been described (e.g., C.M. Bamberger and H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (suppl. 3), pp. 6-9). Selectivity for the glucocorticoid receptor may be determined by comparing the binding affinity for this receptor with that of other steroid family receptors including those mentioned above.

Glucocorticoids also stimulate the production of glucose in the liver by a process called gluconeogenesis and it is believed that this process is mediated by transactivation events. Increased glucose production can exacerbate type II diabetes, therefore a compound that selectivity inhibited glucocorticoid mediated glucose production may have therapeutic utility in this indication (J.E. Freidman *et al.*, J. Biol. Chem., 1997, 272, pp. 31475-31481).

Novel ligands for the glucocorticoid receptor have been described in the scientific and patent literature. For example, PCT International Publication No. WO 99/33786 discloses triphenylpropanamide compounds with potential use in treating inflammatory diseases. PCT International Publication No. WO 00/66522 describes non-steroidal compounds as selective modulators of the glucocorticoid receptor potentially useful in treating metabolic and inflammatory diseases. PCT International Publication No. WO 99/41256 describes tetracyclic modulators of the glucocorticoid receptor potentially useful in treating immune, autoimmune, and inflammatory diseases. U.S. Patent No. 5,688,810 describes various non-steroidal compounds as modulators of glucocorticoid and other steroid receptors. PCT International Publication No. WO 99/63976 describes a non-steroidal, liver-selective glucocorticoid antagonist potentially useful in the treatment of diabetes. PCT International Publication No. WO 00/32584 discloses non-steroidal compounds having anti-inflammatory activity with

dissociation between anti-inflammatory and metabolic effects. PCT International Publication No. WO 98/54159 describes non-steroidal cyclically substituted acylanilides with mixed gestagen and androgen activity. U.S. Patent No. 4,880,839 describes acylanilides having progestational activity and EP 253503 discloses acylanilides with antiandrogenic properties. PCT International Publication No. WO 97/27852 describes amides that are inhibitors of farnesylprotein transferase.

A compound that is found to interact with the glucocorticoid receptor in a binding assay could be an agonist or an antagonist. The agonist properties of the compound could be evaluated in the transactivation or transrepression assays described above. Given the efficacy demonstrated by available glucocorticoid drugs in inflammatory and immune diseases and their adverse side effects, there remains a need for novel glucocorticoid receptor agonists with selectivity over other members of the steroid receptor family and a dissociation of the transactivation and transrepression activities. Alternatively, the compound may be found to have antagonist activity. As mentioned above, glucocorticoids stimulate glucose production in the liver. Increased glucose production induced by glucocorticoid excess can exacerbate existing diabetes, or trigger latent diabetes. Thus a ligand for the glucocorticoid receptor that is found to be an antagonist may be useful, *inter alia*, for treating or preventing diabetes.

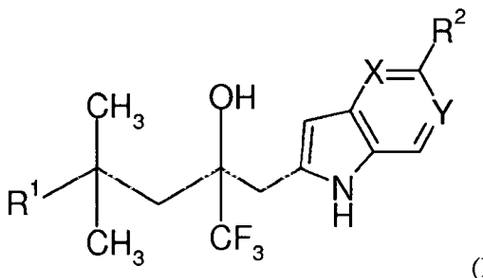
U.S. Patent No. 6,903,215 and U.S. Patent Application Publication No. 2005/0176706 are each incorporated by reference in their entireties.

Previously U.S. Patent No. 6,903,215 and U.S. Patent Application Publication No. 2005/0176706 have disclosed glucocorticoid mimetics that displayed glucocorticoid selectivity and potency. However, as can be appreciated by one skilled in the art, in order for a compound to become a drug, it must maintain the aforementioned favorable biological properties and have improved drug-like properties over such previously disclosed glucocorticoid mimetics, including reduced cytochrome P450 inhibition (indicative of drug-drug interaction potential); reduced hERG inhibition (indicative of QT prolongation of the heart); and/or improved pharmacokinetic properties and physical-chemical properties.

The compounds of the present invention solve this problem by maintaining their favorable biological profile and showing unexpected improvements in their drug-like properties

Summary of the Invention

The instant invention is directed to compounds of Formula (I)



(I)

wherein:

R^1 is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C_1-C_5 alkyl, aminocarbonyl, C_1-C_5 alkylaminocarbonyl, C_1-C_5 dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C_1-C_5 alkylaminosulfonyl, C_1-C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH or N; and

Y is CH or N,

wherein X and Y are not both CH,

or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Another aspect of the invention includes compounds of Formula (I) wherein:

R^1 is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C_1-C_5 alkyl, aminocarbonyl, C_1-C_5 alkylaminocarbonyl, C_1-C_5 dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C_1-C_5 alkylaminosulfonyl, C_1-C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Yet another aspect of the invention includes compounds of Formula (I) wherein:

R^1 is an aryl group, optionally substituted with one, two, or three substituent groups independently selected from C_1, C_2, or C_3 alkyl, aminocarbonyl, halogen, and C_1, C_2, or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1, C_2, or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Yet another aspect of the invention includes compounds of Formula (I) wherein:

R^1 is a phenyl group, optionally substituted with one or two substituent groups independently selected from aminocarbonyl, methyl, fluoro, chloro, bromo, and C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1, C_2, or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Still another aspect of the invention includes compounds of Formula (I) wherein:

R^1 is a phenyl group, optionally substituted with one or two substituent groups independently selected from aminocarbonyl, methyl, fluoro, chloro, bromo, and C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

X is CH; and

Y is N,

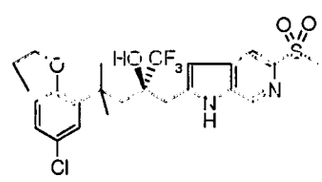
or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

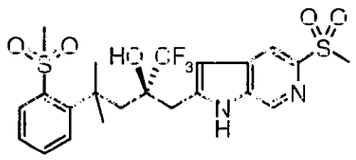
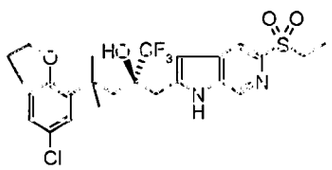
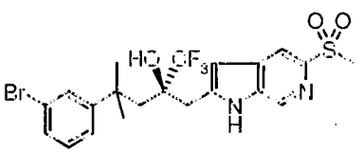
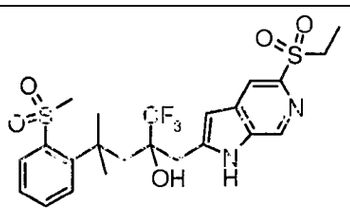
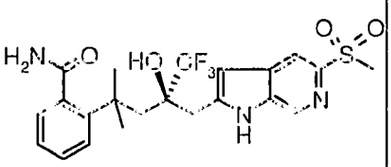
An aspect of the invention includes a product resulting from the reaction of a compound of Formula (I) or a tautomer or optical isomer thereof as set forth above and herein, with a suitable

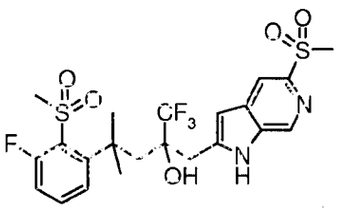
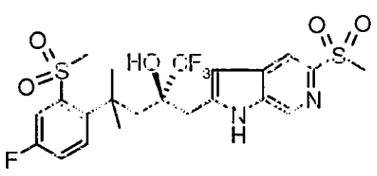
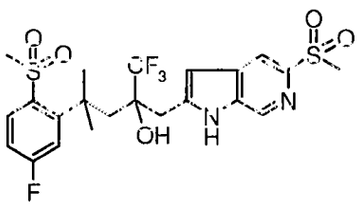
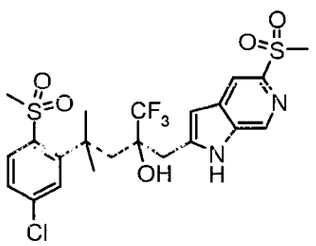
acid. The suitable acid is preferably hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, sulfamic acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids such as acetic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, adipic acid, alginic acid, ascorbic acid, aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, butyric acid, camphoric acid, camphorsulfonic acid, cinnamic acid, citric acid, digluconic acid, ethanesulfonic acid, glutamic acid, glycolic acid, glycerophosphoric acid, hemisulfic acid, heptanoic acid, hexanoic acid, formic acid, fumaric acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid (isethionic acid), lactic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, mesitylenesulfonic acid, methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, nicotinic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, oxalic acid, pamoic acid, pectinic acid, phenylacetic acid, 3-phenylpropionic acid, picric acid, pivalic acid, propionic acid, pyruvic acid, pyruvic acid, salicylic acid, stearic acid, succinic acid, sulfanilic acid, tartaric acid, *p*-toluenesulfonic acid, or undecanoic acid.

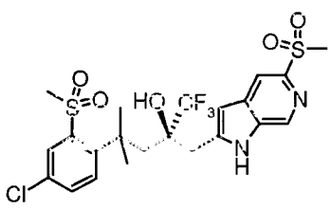
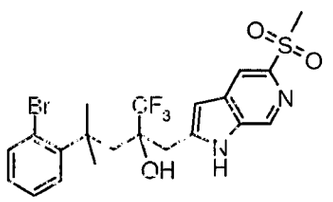
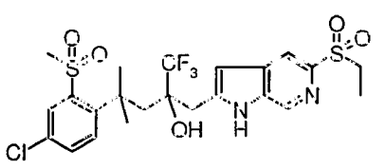
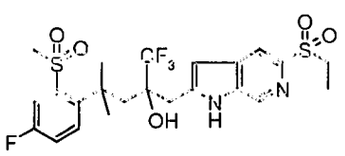
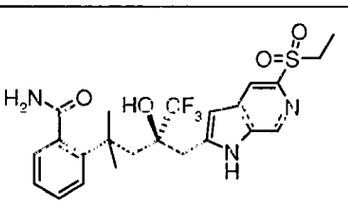
The following are representative preferred compounds of Formula (I) according to the invention:

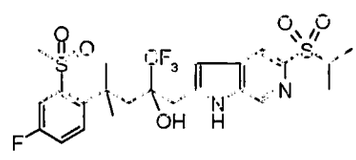
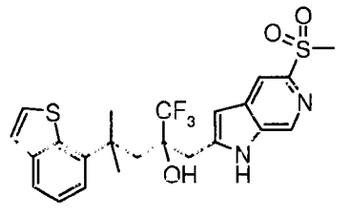
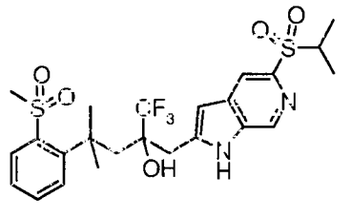
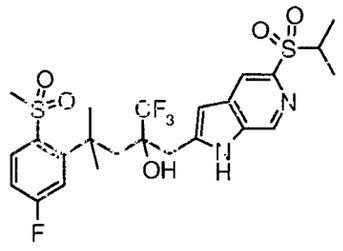
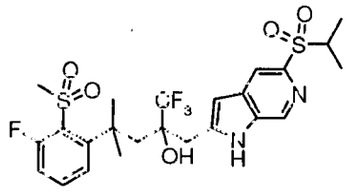
Table 1: Compounds

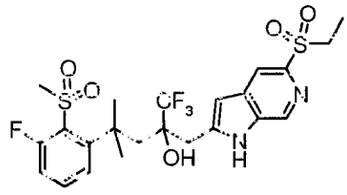
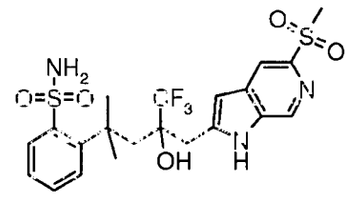
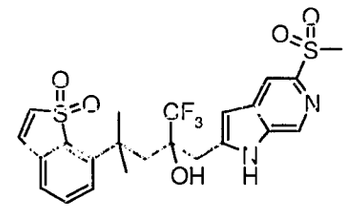
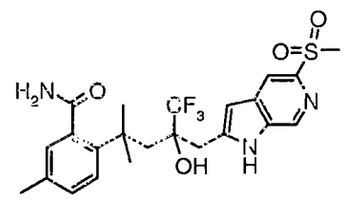
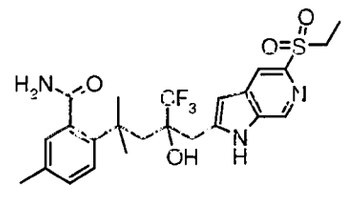
CYP3A4 IC_{50} [μM]	GR IC_{50} [nM]	Structure	Name	observed m/z
6.5	6		(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	517, 519

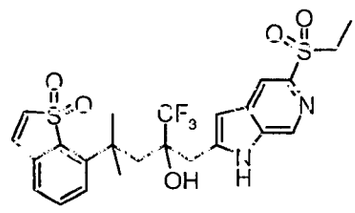
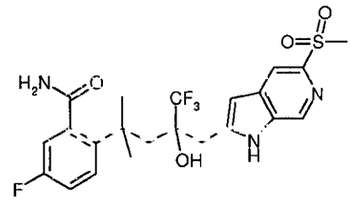
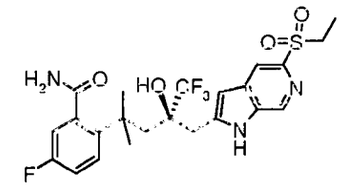
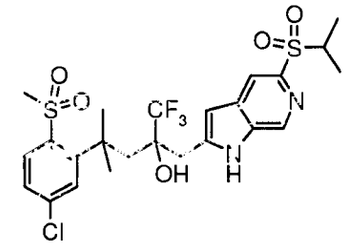
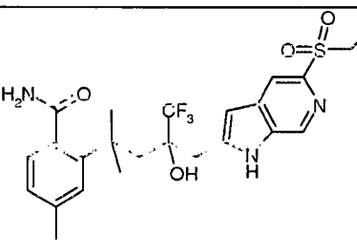
>30	23		(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	519
1.8	7		(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol	531, 533
20	9		(*R*)-4-(3-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	521, 519
15	44		2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol	533
>30	91		(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide	484

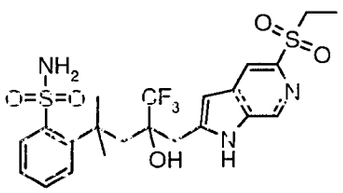
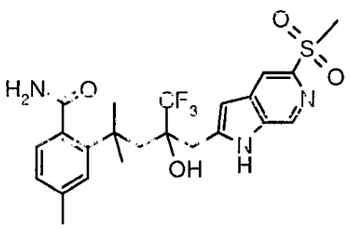
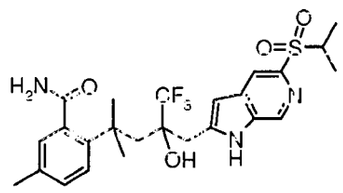
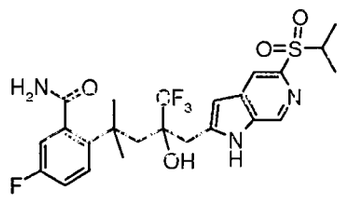
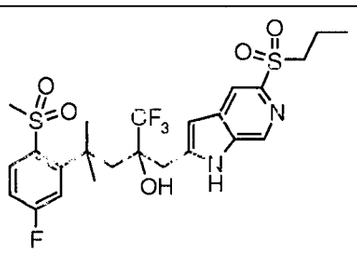
>30	62		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	537
14	28		(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	537, 538
24	19		1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	537, 538, 489
1.4	10		4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	553

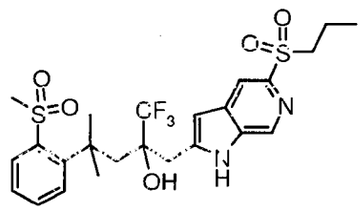
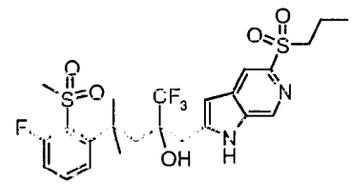
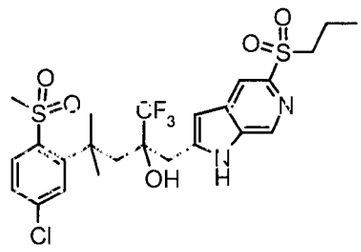
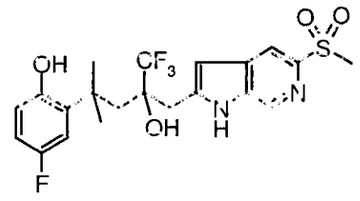
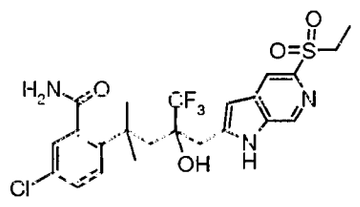
4.2	36		(*R*)-4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	553
23	7		4-(2-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2.3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	519, 521
>30	39		4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol	568, 570
>30	29		2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol	551, 552, 458
>30	95		(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide	499

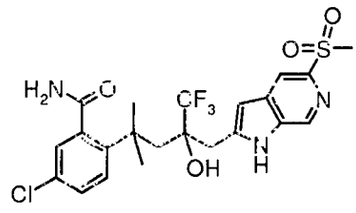
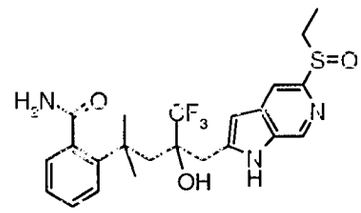
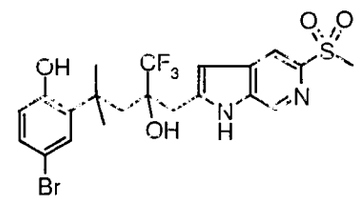
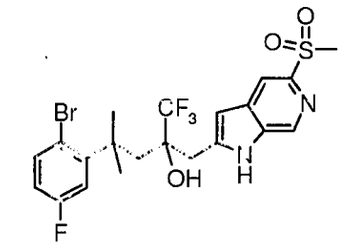
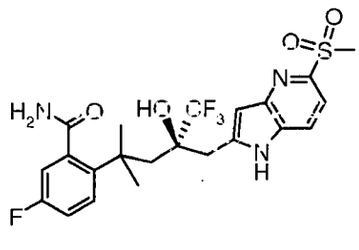
19	53		1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol	565, 566
2.7	10		4-Benzo[*b*]thiophen-7-yl-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	497
22	97		1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol	547
7.6	71		1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol	565
>30	210		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol	565

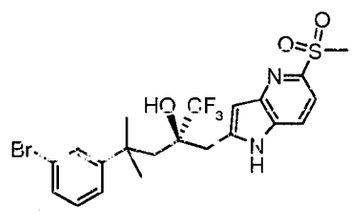
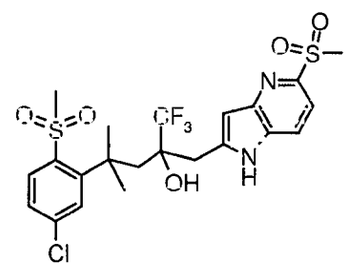
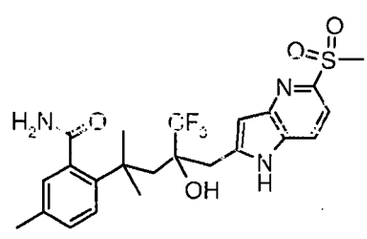
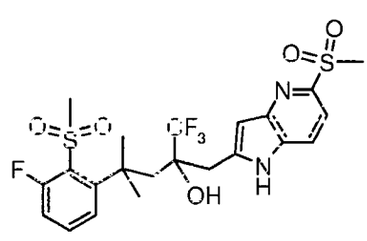
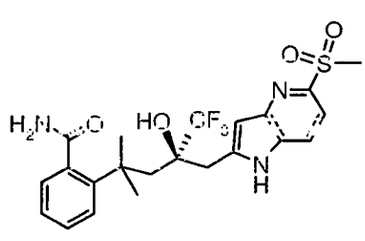
>30	55		2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol	551
15	180		2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide	520
7.4	89		4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	530
5.8	109		5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide	499
11	80		2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-methylbenzamide	513

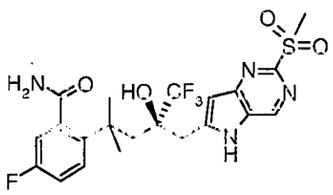
4.1	58		4-(1,1-Dioxo-1*H*-1 λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol	543
2.5	120		5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide	502
26	55		(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide	516
6	17		4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol	581
2.1	38		4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide	513

14	140		2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide	534
2.2	44		4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide	499
5.8	250		5-Methyl-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide	527
3.6	370		5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide	531
1.6	13		1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol	566

1.6	24		1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol	547
1.8	44		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol	565
0.9	14		4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol	581
9.5	25		4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol	475, 476
11	44		5-Chloro-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide	532, 533

15	40		5-Chloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide	519, 520, 501
6.9	100		2-[3-(5-Ethanesulfinyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide	454, 482
5.6	7		4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol	537. 535, 538
21	6		4-(2-Bromo-5-fluorophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	539
7	27		5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethyl-butyl]benzamide	502

15	14		(*R*)-4-(3-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	521
4.1	8		4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	553
8.5	58		5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide	498
12	65		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol	537
ND	32		2-[(*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide	484

11	210		5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(2-methanesulfonyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide	503
or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.				
ND = not determined				

More preferred compounds of Formula (I) include the following:

(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(2-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Benzo[*b*]thiophen-7-yl-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-methylbenzamide;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Methyl-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide;

5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol;

5-Chloro-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Chloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfinyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol; and

4-(2-Bromo-5-fluorophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Most preferred compounds of Formula (I) include the following:

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-methylbenzamide;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Chloro-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide; and

5-Chloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

In another aspect of the invention, the compounds according to the invention are formulated into pharmaceutical compositions comprising an effective amount, preferably a pharmaceutically effective amount, of a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

The invention also provides a method of modulating the glucocorticoid receptor function in a patient, the method comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

The invention further provides a method of treating a disease-state or condition mediated by the glucocorticoid receptor function in a patient in need of such treatment, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

In addition, the invention also provides a method of treating a disease-state or condition selected from: type II diabetes, obesity, cardiovascular diseases, hypertension, arteriosclerosis, neurological diseases, adrenal and pituitary tumors, and glaucoma, in a patient in need of such treatment, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

The invention provides a method of treating a disease characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes, in a patient in need of such treatment, the method comprising administering to the patient an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof. In a preferred embodiment of the invention, the disease characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes is selected from: (i) lung diseases; (ii) rheumatic diseases or autoimmune diseases or joint diseases; (iii) allergic diseases; (iv) vasculitis diseases; (v) dermatological diseases; (vi) renal diseases; (vii) hepatic diseases; (viii) gastrointestinal diseases; (ix) proctological diseases; (x) eye diseases; (xi) diseases of the ear, nose, and throat (ENT) area; (xii) neurological diseases; (xiii) blood diseases; (xiv) tumor diseases; (xv) endocrine diseases; (xvi) organ and tissue transplantations and graft-versus-host diseases; (xvii) severe states of shock; (xviii) substitution therapy; and (xix) pain of inflammatory genesis. In another preferred embodiment of the invention, the disease characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes is selected from: type I diabetes, osteoarthritis, Guillain-Barre syndrome, restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer disease, acute and chronic pain, atherosclerosis, reperfusion injury, bone resorption

diseases, congestive heart failure, myocardial infarction, thermal injury, multiple organ injury secondary to trauma, acute purulent meningitis, necrotizing enterocolitis, and syndromes associated with hemodialysis, leukopheresis, and granulocyte transfusion.

The invention further provides methods of treating the disease-states or conditions mentioned above, in a patient in need of such treatment, the methods comprising sequentially or simultaneously administering to the patient: (a) an effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof; and (b) a pharmaceutically acceptable glucocorticoid.

The invention further provides a method of assaying the glucocorticoid receptor function in a sample, comprising: (a) contacting the sample with a selected amount of a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof; and (b) detecting the amount of the compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof bound to glucocorticoid receptors in the sample. In a preferred embodiment of the invention, the compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof is labeled with a detectable marker selected from: a radiolabel, fluorescent tag, a chemiluminescent tag, a chromophore, and a spin label.

The invention also provides a method of imaging the glucocorticoid receptor distribution in a sample or patient, the method comprising: (a) contacting the sample or administering to a patient a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof having a detectable marker; (b) detecting the spatial distribution and amount of the compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof having a detectable marker bound to glucocorticoid receptors in the sample or patient using an imaging means to obtain an image; and (c) displaying an image of the spatial distribution and amount of the compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof having a detectable marker bound to glucocorticoid receptors in the sample. In a preferred embodiment of the invention, the imaging means is selected from: radioscintigraphy, nuclear magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT scan), or positron emission tomography (PET).

The invention also provides a kit for the in vitro diagnostic determination of the glucocorticoid receptor function in a sample, comprising: (a) a diagnostically effective amount of a compound according to the invention or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof; and (b) instructions for use of the diagnostic kit.

Another aspect of the invention provides a method of making the intermediate (6-ethanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester, the method comprising:

(a) reacting 5-nitro-2-chloropyridine with sodium ethanethiolate to obtain 2-ethylsulfanyl-5-nitropyridine;

(b) hydrogenating the 2-ethylsulfanyl-5-nitropyridine to obtain 6-ethylsulfanylpyridin-3-ylamine;

(c) reacting the 6-ethylsulfanylpyridin-3-ylamine with di-*tert*-butyl dicarbonate to obtain (6-ethylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester;

(d) adding *n*-butyllithium dropwise to a solution of the (6-ethylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine in a suitable solvent;

(e) adding iodine in a suitable solvent dropwise to the solution of step (d) followed by workup to obtain (6-ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester; and

(f) combining the (6-ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester, $NaIO_4$, and ruthenium (III) chloride in a suitable solvent, followed by stirring and workup to obtain (6-ethanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

Another aspect of the invention is the intermediate (6-Ethylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester .

Another aspect of the invention is the intermediate (6-Ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

Another aspect of the invention provides a method of making the intermediate (6-Methanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester, the method comprising:

(a) reacting 5-nitro-2-chloropyridine with sodium methanethiolate to obtain 2-methylsulfanyl-5-nitropyridine;

(b) hydrogenating the 2-methylsulfanyl-5-nitropyridine to obtain 6-methylsulfanylpyridin-3-ylamine;

(c) reacting the 6-methylsulfanylpyridin-3-ylamine with di-*tert*-butyl dicarbonate to obtain (6-methylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester;

(d) adding *n*-butyllithium dropwise to a solution of the (6-methylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine in a suitable solvent;

(e) adding iodine in a suitable solvent dropwise to the solution of step (d) followed by workup to obtain (6-methylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester; and

(f) combining the (6-methylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester, $NaIO_4$, and ruthenium (III) chloride in a suitable solvent, followed by stirring and workup to obtain (6-methanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

Another aspect of the invention is the intermediate (6-Methylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester .

Another aspect of the invention is the intermediate (6-Methylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

Brief Description of the Figures

Figure 1: XRPD of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 2: DSC of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 3: TGA of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 4: ^{1}H NMR of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 5: ^{13}C NMR of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 6: ORTEP plot of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 7: XRPD of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 8: DSC of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 9: TGA of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 10: ^{1}H NMR of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 11: ^{13}C NMR of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 12: XRPD of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Isonicotinamide Co-Crystal;

Figure 13: DSC of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Isonicotinamide Co-Crystal;

Figure 14: TGA of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Isonicotinamide Co-Crystal;

Figure 15: ^{1}H NMR of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Isonicotinamide Co-Crystal;

Figure 16: ^{1}H NMR of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

Figure 17: ^{1}H NMR of Isonicotinamide;

Figure 18: XRPD of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 19: DSC of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 20: TGA of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 21: ^{1}H NMR of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 22: ^{13}C NMR of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 23: ORTEP plot of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal;

Figure 24: XRPD of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Acetic Acid Co-Crystal;

Figure 25: DSC of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Acetic Acid Co-Crystal;

Figure 26: TGA of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Acetic Acid Co-Crystal;

Figure 27: ^{1}H NMR of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Acetic Acid Co-Crystal;

Figure 28: ^{13}C NMR of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Acetic Acid Co-Crystal; and

Figure 29: ORTEP plot of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Acetic Acid Co-Crystal.

Detailed Description of the Invention

Definition of Terms and Conventions Used

Terms not specifically defined herein should be given the meanings that would be given to them by one of skill in the art in light of the disclosure and the context. As used in the specification and appended claims, however, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated and the following conventions are adhered to.

A. Chemical Nomenclature, Terms, and Conventions

In the groups, radicals, or moieties defined below, the number of carbon atoms is often specified preceding the group, for example, C_1-C_{10} alkyl means an alkyl group or radical having 1 to 10 carbon atoms. The term "lower" applied to any carbon-containing group means a group containing from 1 to 8 carbon atoms, as appropriate to the group (i.e., a cyclic group must have at least 3 atoms to constitute a ring). In general, for groups comprising two or more subgroups, the last named group is the radical attachment point, for example, "alkylaryl" means a

monovalent radical of the formula Alk-Ar-, while "arylalkyl" means a monovalent radical of the formula Ar-Alk- (where Alk is an alkyl group and Ar is an aryl group). Furthermore, the use of a term designating a monovalent radical where a divalent radical is appropriate shall be construed to designate the respective divalent radical and vice versa. Unless otherwise specified, conventional definitions of terms control and conventional stable atom valences are presumed and achieved in all formulas and groups.

The terms "alkyl" or "alkyl group" mean a branched or straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon monovalent radical. This term is exemplified by groups such as methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (isopropyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*tert*-butyl), and the like. It may be abbreviated "Alk".

The terms "alkylene" or "alkylene group" mean a branched or straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon divalent radical having the specified number of carbon atoms. This term is exemplified by groups such as methylene, ethylene, propylene, *n*-butylene, and the like, and may alternatively and equivalently be denoted herein as -(alkyl)-.

The terms "alkoxy" or "alkoxy group" mean a monovalent radical of the formula AlkO-, where Alk is an alkyl group. This term is exemplified by groups such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, *tert*-butoxy, pentoxy, and the like.

The terms "aminocarbonyl", "alkylaminocarbonyl" and "dialkylaminocarbonyl" mean a monovalent radical of the formula $R_2NC(O)$-, where each R is independently hydrogen or lower alkyl.

The terms "amino" or "amino group" mean an $-NH_2$ group.

The terms "alkylamino" or "alkylamino group" mean a monovalent radical of the formula (Alk)NH-, where Alk is alkyl. Exemplary alkylamino groups include methylamino, ethylamino, propylamino, butylamino, *tert*-butylamino, and the like.

The terms "dialkylamino" or "dialkylamino group" mean a monovalent radical of the formula (Alk)(Alk)N-, where each Alk is independently alkyl. Exemplary dialkylamino groups include dimethylamino, methylethylamino, diethylamino, dipropylamino, ethylpropylamino, and the like.

The terms "substituted amino" or "substituted amino group" mean a monovalent radical of the formula $-NR_2$, where each R is independently a substituent selected from hydrogen or the specified substituents (but where both R cannot be hydrogen). Exemplary substituents include alkyl, alkanoyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the like.

The terms "halogen" or "halogen group" mean a fluoro, chloro, bromo, or iodo group.

The term "halo" means one or more hydrogen atoms of the group are replaced by halogen groups.

The terms "haloalkyl" or "haloalkyl group" mean a branched or straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon monovalent radical, wherein one or more hydrogen atoms thereof are each independently replaced with halogen atoms. This term is exemplified by groups such as chloromethyl, 1,2-dibromoethyl, 1,1,1-trifluoropropyl, 2-iodobutyl, 1-chloro-2-bromo-3-fluoropentyl, and the like.

The terms "sulfanyl", "sulfanyl group", "thioether", or "thioether group" mean a divalent radical of the formula -S-.

The terms "alkylthio" or "alkylthio group" mean a monovalent radical of the formula AlkS-, where Alk is alkyl. Exemplary groups include methylthio, ethylthio, *n*-propylthio, isopropylthio, *n*-butylthio, and the like.

The terms "sulfonyl" or "sulfonyl group" mean a divalent radical of the formula $-SO_2-$.

The terms "alkylsulfonyl" or "alkylsulfonyl group" mean a monovalent radical of the formula R-SO_2-, where R is alkyl.

The terms "sulfonylamino" or "sulfonylamino group" mean a divalent radical of the formula -SO_2NR-, where R is a hydrogen or a substituent group.

The terms "aminosulfonyl" or "aminosulfonyl group" mean a monovalent radical of the formula NR_2SO_2-, where R is each independently a hydrogen or a substituent group.

The term "oxo" means a double-bonded divalent oxygen radical of the formula (=O), for example, one example of an alkyl group substituted by an "oxo" would be a group of the formula Alk-C(O)-Alk, wherein each Alk is an alkyl.

The terms "carbocycle" or "carbocyclic group" mean a stable aliphatic 3- to 15-membered monocyclic or polycyclic monovalent or divalent radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the carbocycle may be attached at any carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. The term comprises cycloalkyl (including spiro cycloalkyl), cycloalkylene, cycloalkenyl, cycloalkenylene, cycloalkynyl, and cycloalkynylene, and the like.

The terms "cycloalkyl" or "cycloalkyl group" mean a stable aliphatic saturated 3- to 15-membered monocyclic or polycyclic monovalent radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the cycloalkyl ring may be attached at any carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, norbornanyl, adamantyl, tetrahydronaphthyl (tetralin), 1-decalinyl, bicyclo[2.2.2]octanyl, 1-methylcyclopropyl, 2-methylcyclopentyl, 2-methylcyclooctyl, and the like.

The terms "cycloalkylene" or "cycloalkylene group" mean a stable saturated aliphatic 3- to 15-membered monocyclic or polycyclic divalent radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring. Unless otherwise specified, the cycloalkyl ring may be attached at any carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary cycloalkylene groups include cyclopentylene, and the like.

The terms "aryl" or "aryl group" mean an aromatic carbocyclic monovalent or divalent radical of from 6 to 14 carbon atoms having a single ring (e.g., phenyl or phenylene) or multiple condensed rings (e.g., naphthyl or anthranyl). Unless otherwise specified, the aryl ring may be attached at any suitable carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary aryl groups include phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, indanyl, indenyl, biphenyl, and the like. It may be abbreviated "Ar".

The terms "heteroaryl" or "heteroaryl group" mean a stable aromatic 5- to 14-membered, monocyclic or polycyclic monovalent or divalent radical which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic radical, having from one to four heteroatoms in the ring(s) independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, wherein any sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and any nitrogen heteroatom may optionally be oxidized or be quaternized. Unless otherwise specified, the heteroaryl ring may be attached at any suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure. Exemplary and preferred heteroaryls include furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, indolizinyl, azaindolizinyl, indolyl, azaindolyl also known as pyrrolopyridinyl, diazaindolyl, dihydroindolyl, dihydroazaindoyl, isoindolyl, azaisoindolyl, benzofuranyl, furanopyridinyl, furanopyrimidinyl, furanopyrazinyl, furanopyridazinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrofuranopyridinyl, dihydrofuranopyrimidinyl, benzodioxolanyl, benzothienyl,

thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, dihydrobenzothienyl, dihydrothienopyridinyl, dihydrothienopyrimidinyl, indazolyl, azaindazolyl, diazaindazolyl, benzimidazolyl, imidazopyridinyl, benzthiazolyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrimidinyl, benzoxazolyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrimidinyl, benzisoxazolyl, purinyl, chromanyl, azachromanyl, quinolizinyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, dihydroisoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, cinnolinyl, azacinnolinyl, phthalazinyl, azaphthalazinyl, quinazolinyl, azaquinazolinyl, quinoxalinyl, azaquinoxalinyl, naphthyridinyl, dihydronaphthyridinyl, tetrahydronaphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, and phenoxazinyl, and the like.

The terms "heterocycle", "heterocycle group", "heterocyclyl", or "heterocyclyl group" mean a stable non-aromatic 5- to 14-membered monocyclic or polycyclic, monovalent or divalent, ring which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic ring, having from one to three heteroatoms in the ring(s) independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, wherein any sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and any nitrogen heteroatom may optionally be oxidized or be quaternized. Unless otherwise specified, the heterocyclyl ring may be attached at any suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure. Exemplary and preferred heterocycles include pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrofuranyl, hexahydropyrimidinyl, hexahydropyridazinyl, and the like.

The term "compounds of Formula (I)" and equivalent expressions are mean to embrace compounds of Formula (I), either individually, in some combination, or all of them, as the context permits.

The term "compounds of the invention" and equivalent expressions are meant to embrace compounds of Formula (I) as herein described, including the tautomers, the prodrugs, the co-crystals, or the salts, particularly the pharmaceutically acceptable salts, and the solvates and hydrates thereof, where the context so permits. In general and preferably, the compounds of the

invention and the formulae designating the compounds of the invention are understood to only include the stable compounds thereof and exclude unstable compounds, even if an unstable compound might be considered to be literally embraced by the compound formula. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts and solvates, where the context so permits. For the sake of clarity, particular instances when the context so permits are sometimes indicated in the text, but these instances are purely illustrative and it is not intended to exclude other instances when the context so permits. Compounds of the invention as disclosed and claimed herein also are intended to include both compounds with normal (naturally-occurring) isotopic distributions of atoms as well as the corresponding isotopically-enriched compounds. Thus, unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds that differ only by being enriched with certain isotopes of a given atom. For example, compounds having the present structures except for the replacement of hydrogen (^{1}H) by deuterium (^{2}H) or tritium (^{3}H), or the replacement of a carbon by a ^{13}C- or ^{14}C-enriched carbon are within the scope of this invention. Examples of isotopes that can be incorporated into the compounds of the invention in accordance with well-established procedures include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, for example, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Certain isotopically-labeled compounds described herein, for example, those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Further, substitution with isotopes such as deuterium can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life, lower toxicity, or reduced dosage requirements (see *Nature*, **458**, 269 (2009)).

The terms "optional" or "optionally" mean that the subsequently described event or circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

The terms "stable compound" or "stable structure" mean a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an

efficacious therapeutic or diagnostic agent. For example, a compound which would have a "dangling valency" or is a carbanion is not a compound contemplated by the invention.

The term "substituted" means that any one or more hydrogens on an atom of a group or moiety, whether specifically designated or not, is replaced with a selection from the indicated group of substituents, provided that the atom's normal valency is not exceeded and that the substitution results in a stable compound. If a bond to a substituent is shown to cross the bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which such substituent is bonded to the rest of the compound, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. For example, when the substituent is piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl, unless specified otherwise, such piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl group may be bonded to the rest of the compound of the invention via any atom in such piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl group. Generally, when any substituent or group occurs more than one time in any constituent or compound, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0 to 2 R, then such group is optionally substituted with up to two R groups and R at each occurrence is selected independently from the defined list of possible R. Additionally, if a group is shown to be substituted with C_1-C_5 R group (e.g., C_1-C_5 alkylthio), then such group is optionally substituted with C_1, C_2, C_3, C_4, or C_5 R groups (e.g., C_1, C_2, C_3, C_4, or C_5 alkylthio). Such combinations of substituents and/or variables, however, are permissible only if such combinations result in stable compounds.

In a specific embodiment, the term "about" or "approximately" means within 20%, preferably within 10%, and more preferably within 5% of a given value or range.

The yield of each of the reactions described herein is expressed as a percentage of the theoretical yield.

B. Co-crystals, Salt, Prodrug, Derivative, and Solvate Terms and Conventions

The terms "prodrug" or "prodrug derivative" mean a covalently-bonded derivative or carrier of the parent compound or active drug substance which undergoes at least some biotransformation

prior to exhibiting its pharmacological effect(s). In general, such prodrugs have metabolically cleavable groups and are rapidly transformed in vivo to yield the parent compound, for example, by hydrolysis in blood, and generally include esters and amide analogs of the parent compounds. The prodrug is formulated with the objectives of improved chemical stability, improved patient acceptance and compliance, improved bioavailability, prolonged duration of action, improved organ selectivity, improved formulation (e.g., increased hydrosolubility), and/or decreased side effects (e.g., toxicity). In general, prodrugs themselves have weak or no biological activity and are stable under ordinary conditions. Prodrugs can be readily prepared from the parent compounds using methods known in the art, such as those described in A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularly Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder *et al.* (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularly pp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularly Vol. 1 and pp. 172-178 and pp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, each of which is incorporated herein by reference in their entireties.

The term "pharmaceutically acceptable prodrug" as used herein means a prodrug of a compound of the invention which is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible.

The term "salt" means an ionic form of the parent compound or the product of the reaction between the parent compound with a suitable acid or base to make the acid salt or base salt of the parent compound. Salts of the compounds of the present invention can be synthesized from the parent compounds which contain a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, the salts are prepared by reacting the free base or acid parent compound with stoichiometric amounts or with an excess of the desired salt-forming inorganic or organic acid or base in a suitable solvent or various combinations of solvents.

The term "pharmaceutically acceptable salt" means a salt of a compound of the invention which is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, generally water or oil-soluble or dispersible, and effective for their intended use. The term includes pharmaceutically-acceptable acid addition salts and pharmaceutically-acceptable base addition salts. As the compounds of the present invention are useful in both free base and salt form, in practice, the use of the salt form amounts to use of the base form. Lists of suitable salts are found in, e.g., S.M. Birge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

The term "pharmaceutically-acceptable acid addition salt" means those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases and which are not biologically or otherwise undesirable, formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, sulfamic acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids such as acetic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, adipic acid, alginic acid, ascorbic acid, aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, butyric acid, camphoric acid, camphorsulfonic acid, cinnamic acid, citric acid, digluconic acid, ethanesulfonic acid, glutamic acid, glycolic acid, glycerophosphoric acid, hemisulfic acid, heptanoic acid, hexanoic acid, formic acid, fumaric acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid (isethionic acid), lactic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, mesitylenesulfonic acid, methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, nicotinic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, oxalic acid, pamoic acid, pectinic acid, phenylacetic acid, 3-phenylpropionic acid, picric acid, pivalic acid, propionic acid, pyruvic acid, pyruvic acid, salicylic acid, stearic acid, succinic acid, sulfanilic acid, tartaric acid, *p*-toluenesulfonic acid, undecanoic acid, and the like.

The term "pharmaceutically-acceptable base addition salt" means those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids and which are not biologically or otherwise undesirable, formed with inorganic bases such as ammonia or hydroxide, carbonate, or bicarbonate of ammonium or a metal cation such as sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum, and the like. Particularly preferred are

the ammonium, potassium, sodium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from pharmaceutically-acceptable organic nontoxic bases include salts of primary, secondary, and *tert*iary amines, quaternary amine compounds, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion-exchange resins, such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, isopropylamine, tripropylamine, tributylamine, ethanolamine, diethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, *N*-ethylpiperidine, tetramethylammonium compounds, tetraethylammonium compounds, pyridine, *N,N*-dimethylaniline, *N*-methylpiperidine, *N*-methylmorpholine, dicyclohexylamine, dibenzylamine, *N,N*-dibenzylphenethylamine, 1-ephenamine, *N,N'*-dibenzylethylenediamine, polyamine resins, and the like. Particularly preferred organic nontoxic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline, and caffeine.

The term "solvate" means a physical association of a compound with one or more solvent molecules or a complex of variable stoichiometry formed by a solute (for example, a compound of Formula (I)) and a solvent, for example, water, ethanol, or acetic acid. In certain instances, the solvate will be capable of isolation, for example, when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. In general, the solvents selected do not interfere with the biological activity of the solute. Solvates encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Representative solvates include hydrates, ethanolates, methanolates, and the like.

The term "co-crystal" means a crystalline material comprised of one or more compounds of the invention and one or more unique co-crystal formers which may include acidic, basic, or neutral molecules that are solids or liquids at room temperature. Accordingly, co-crystals encompass molecular compounds, molecular complexes, solvates, inclusion compounds, channel compounds, clathrates, and possibly other types of multi-component crystals.

The term "pharmaceutical co-crystal" means co-crystals that comprise one or more unique pharmaceutically acceptable co-crystal formers.

The compounds of the present invention as discussed below include the free base or acid thereof, their salts, co-crystals, and prodrugs and may include oxidized sulfur atoms or quaternized nitrogen atoms in their structure, although not explicitly stated or shown, particularly the pharmaceutically acceptable forms thereof. Such forms, particularly the pharmaceutically acceptable forms, are intended to be embraced by the appended claims.

C. Isomer Terms and Conventions

The term "isomers" means compounds having the same number and kind of atoms, and hence the same molecular weight, but differing with respect to the arrangement or configuration of the atoms in space. The term includes stereoisomers and geometric isomers.

The terms "stereoisomer" or "optical isomer" mean a stable isomer that has at least one chiral atom or restricted rotation giving rise to perpendicular dissymmetric planes (e.g., certain biphenyls, allenes, and spiro compounds) and can rotate plane-polarized light. Because asymmetric centers and other chemical structure exist in the compounds of the invention which may give rise to stereoisomerism, the invention contemplates stereoisomers and mixtures thereof. The compounds of the invention and their salts include asymmetric carbon atoms and may therefore exist as single stereoisomers, racemates, and as mixtures of enantiomers and diastereomers. Typically, such compounds will be prepared as a racemic mixture. If desired, however, such compounds can be prepared or isolated as pure stereoisomers, i.e., as individual enantiomers or diastereomers, or as stereoisomer-enriched mixtures. As discussed in more detail below, individual stereoisomers of compounds are prepared by synthesis from optically active starting materials containing the desired chiral centers or by preparation of mixtures of enantiomeric products followed by separation or resolution, such as conversion to a mixture of diastereomers followed by separation or recrystallization, chromatographic techniques, use of chiral resolving agents, or direct separation of the enantiomers on chiral chromatographic columns. Starting compounds of particular stereochemistry are either commercially available or are made by the methods described below and resolved by techniques well-known in the art.

The term "enantiomers" means a pair of stereoisomers that are non-superimposable mirror images of each other.

The terms "diastereoisomers" or "diastereomers" mean optical isomers which are not mirror images of each other.

The terms "racemic mixture" or "racemate" mean a mixture containing equal parts of individual enantiomers.

The term "non-racemic mixture" means a mixture containing unequal parts of individual enantiomers.

The term "geometrical isomer" means a stable isomer which results from restricted freedom of rotation about double bonds (e.g., *cis*-2-butene and *trans*-2-butene) or in a cyclic structure (e.g., *cis*-1,3-dichlorocyclobutane and *trans*-1,3-dichlorocyclobutane). Because carbon-carbon double (olefinic) bonds, C=N double bonds, cyclic structures, and the like may be present in the compounds of the invention, the invention contemplates each of the various stable geometric isomers and mixtures thereof resulting from the arrangement of substituents around these double bonds and in these cyclic structures. The substituents and the isomers are designated using the *cis/trans* convention or using the *E* or *Z* system, wherein the term "*E*" means higher order substituents on opposite sides of the double bond, and the term "*Z*" means higher order substituents on the same side of the double bond. A thorough discussion of *E* and *Z* isomerism is provided in J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, which is hereby incorporated by reference in its entirety. Several of the following examples represent single *E* isomers, single *Z* isomers, and mixtures of *E/Z* isomers. Determination of the *E* and *Z* isomers can be done by analytical methods such as x-ray crystallography, ^{1}H NMR, and ^{13}C NMR.

Some of the compounds of the invention can exist in more than one tautomeric form. As mentioned above, the compounds of the invention include all such tautomers.

It is well-known in the art that the biological and pharmacological activity of a compound is sensitive to the stereochemistry of the compound. Thus, for example, enantiomers often exhibit strikingly different biological activity including differences in pharmacokinetic properties,

including metabolism, protein binding, and the like, and pharmacological properties, including the type of activity displayed, the degree of activity, toxicity, and the like. Thus, one skilled in the art will appreciate that one enantiomer may be more active or may exhibit beneficial effects when enriched relative to the other enantiomer or when separated from the other enantiomer. Additionally, one skilled in the art would know how to separate, enrich, or selectively prepare the enantiomers of the compounds of the invention from this disclosure and the knowledge of the prior art.

Thus, although the racemic form of drug may be used, it is often less effective than administering an equal amount of enantiomerically pure drug; indeed, in some cases, one enantiomer may be pharmacologically inactive and would merely serve as a simple diluent. For example, although ibuprofen had been previously administered as a racemate, it has been shown that only the *S*-isomer of ibuprofen is effective as an anti-inflammatory agent (in the case of ibuprofen, however, although the *R*-isomer is inactive, it is converted in vivo to the *S*-isomer, thus, the rapidity of action of the racemic form of the drug is less than that of the pure *S*-isomer). Furthermore, the pharmacological activities of enantiomers may have distinct biological activity. For example, *S*-penicillamine is a therapeutic agent for chronic arthritis, while *R*-penicillamine is toxic. Indeed, some purified enantiomers have advantages over the racemates, as it has been reported that purified individual isomers have faster transdermal penetration rates compared to the racemic mixture. See U.S. Patent Nos. 5,114,946 and 4,818,541.

Thus, if one enantiomer is pharmacologically more active, less toxic, or has a preferred disposition in the body than the other enantiomer, it would be therapeutically more beneficial to administer that enantiomer preferentially. In this way, the patient undergoing treatment would be exposed to a lower total dose of the drug and to a lower dose of an enantiomer that is possibly toxic or an inhibitor of the other enantiomer.

Preparation of pure enantiomers or mixtures of desired enantiomeric excess (ee) or enantiomeric purity are accomplished by one or more of the many methods of (a) separation or resolution of enantiomers, or (b) enantioselective synthesis known to those of skill in the art, or a combination thereof. These resolution methods generally rely on chiral recognition and

include, for example, chromatography using chiral stationary phases, enantioselective host-guest complexation, resolution or synthesis using chiral auxiliaries, enantioselective synthesis, enzymatic and nonenzymatic kinetic resolution, or spontaneous enantioselective crystallization. Such methods are disclosed generally in Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; and Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000. Furthermore, there are equally well-known methods for the quantitation of enantiomeric excess or purity, for example, GC, HPLC, CE, or NMR, and assignment of absolute configuration and conformation, for example, CD ORD, X-ray crystallography, or NMR.

In general, all tautomeric forms and isomeric forms and mixtures, whether individual geometric isomers or stereoisomers or racemic or non-racemic mixtures, of a chemical structure or compound is intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically indicated in the compound name or structure.

D. Pharmaceutical Administration and Diagnostic and Treatment Terms and Conventions

The term "patient" includes both human and non-human mammals.

The term "effective amount" means an amount of a compound according to the invention which, in the context of which it is administered or used, is sufficient to achieve the desired effect or result. Depending on the context, the term effective amount may include or be synonymous with a pharmaceutically effective amount or a diagnostically effective amount.

The terms "pharmaceutically effective amount" or "therapeutically effective amount" means an amount of a compound according to the invention which, when administered to a patient in need thereof, is sufficient to effect treatment for disease-states, conditions, or disorders for which the compounds have utility. Such an amount would be sufficient to elicit the biological or medical response of a tissue, system, or patient that is sought by a researcher or clinician. The amount of a compound of according to the invention which constitutes a therapeutically effective amount will vary depending on such factors as the compound and its biological

activity, the composition used for administration, the time of administration, the route of administration, the rate of excretion of the compound, the duration of treatment, the type of disease-state or disorder being treated and its severity, drugs used in combination with or coincidentally with the compounds of the invention, and the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient. Such a therapeutically effective amount can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to their own knowledge, the prior art, and this disclosure.

The term "diagnostically effective amount" means an amount of a compound according to the invention which, when used in a diagnostic method, apparatus, or assay, is sufficient to achieve the desired diagnostic effect or the desired biological activity necessary for the diagnostic method, apparatus, or assay. Such an amount would be sufficient to elicit the biological or medical response in a diagnostic method, apparatus, or assay, which may include a biological or medical response in a patient or in a in vitro or in vivo tissue or system, that is sought by a researcher or clinician. The amount of a compound according to the invention which constitutes a diagnostically effective amount will vary depending on such factors as the compound and its biological activity, the diagnostic method, apparatus, or assay used, the composition used for administration, the time of administration, the route of administration, the rate of excretion of the compound, the duration of administration, drugs and other compounds used in combination with or coincidentally with the compounds of the invention, and, if a patient is the subject of the diagnostic administration, the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient. Such a diagnostically effective amount can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to their own knowledge, the prior art, and this disclosure.

The term "modulate" means the ability of a compound to alter the function of the glucocorticoid receptor by, for example, binding to and stimulating or inhibiting the glucocorticoid receptor functional responses.

The term "modulator" in the context of describing compounds according to the invention means a compound that modulates the glucocorticoid receptor function. As such, modulators include, but are not limited to, agonists, partial agonists, antagonists, and partial antagonists.

The term "agonist" in the context of describing compounds according to the invention means a compound that, when bound to the glucocorticoid receptor, enhances or increases the glucocorticoid receptor function. As such, agonists include partial agonists and full agonists.

The term "full agonist" in the context of describing compounds according to the invention means a compound that evokes the maximal stimulatory response from the glucocorticoid receptor, even when there are spare (unoccupied) glucocorticoid receptors present.

The term "partial agonist" in the context of describing compounds according to the invention means a compound that is unable to evoke the maximal stimulatory response from the glucocorticoid receptor, even at concentrations sufficient to saturate the glucocorticoid receptors present.

The term "antagonist" in the context of describing compounds according to the invention means a compound that directly or indirectly inhibits or suppresses the glucocorticoid receptor function. As such, antagonists include partial antagonists and full antagonists.

The term "full antagonist" in the context of describing compounds according to the invention means a compound that evokes the maximal inhibitory response from the glucocorticoid receptor, even when there are spare (unoccupied) glucocorticoid receptors present.

The term "partial antagonist" in the context of describing compounds according to the invention means a compound that is unable to evoke the maximal inhibitory response from the glucocorticoid receptor, even at concentrations sufficient to saturate the glucocorticoid receptors present.

The terms "treating" or "treatment" mean the treatment of a disease-state in a patient, and include:

(i) preventing the disease-state from occurring in a patient, in particular, when such patient is genetically or otherwise predisposed to the disease-state but has not yet been diagnosed as having it;

(ii) inhibiting or ameliorating the disease-state in a patient, i.e., arresting or slowing its development; or

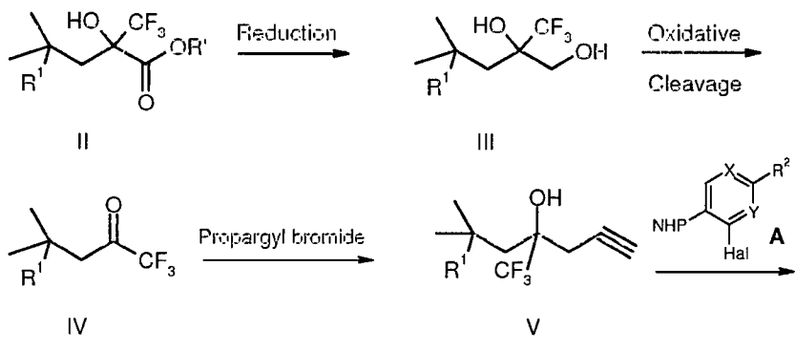
(iii) relieving the disease-state in a patient, i.e., causing regression or cure of the disease-state.

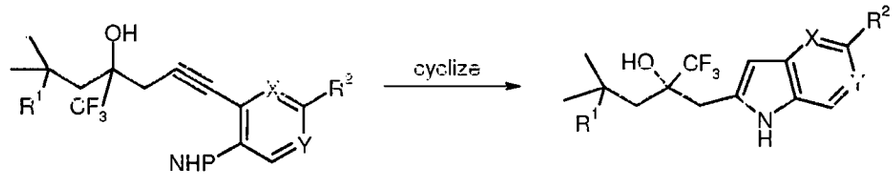
General Synthetic Methods for Making Compounds of Formula (I)

The invention also provides processes for making compounds of Formula (I). In all schemes, unless specified otherwise, R^1, R^2, X, and Y in the formulas below shall have the meaning of R^1, R^2, X, and Y in the Formula (I) of the invention described hereinabove. Intermediates used in the preparation of compounds of the invention are either commercially available or readily prepared by methods known to those skilled in the art.

Optimum reaction conditions and reaction times may vary depending on the particular reactants used. Unless otherwise specified, solvents, temperatures, pressures, and other reaction conditions may be readily selected by one of ordinary skill in the art. Specific procedures are provided in the Experimental Examples section. Typically, reaction progress may be monitored by thin layer chromatography (TLC), if desired, and intermediates and products may be purified by chromatography on silica gel and/or by recrystallization.

Compounds of Formula (I) may be prepared by the method outlined in Scheme I.



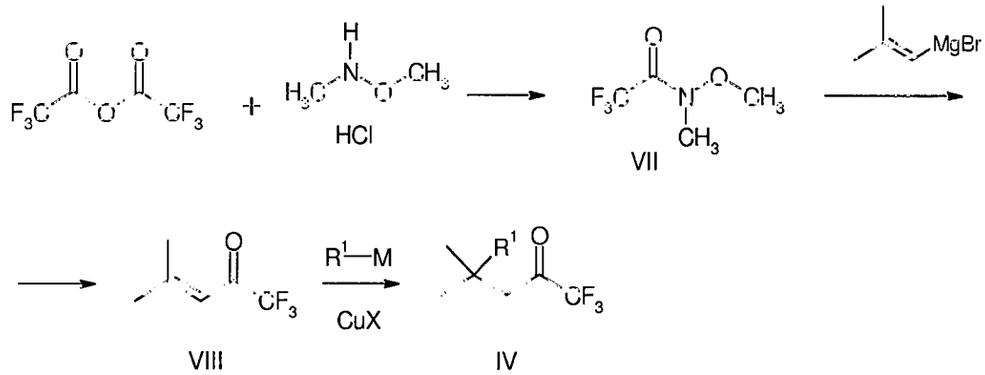


VI I

Scheme I

As illustrated in Scheme I, an ester intermediate of Formula (II) where R' is Me or Et, is reduced with a suitable reducing agent, such as lithium aluminum hydride, in a suitable solvent, such as THF or diethyl ether, to produce the 1,2-diol of Formula (III). Oxidative cleavage of 1,2-diols is well-known in the art and may be achieved with periodic acid or lead tetraacetate, for example, in a suitable solvent, such as methanol, to provide the ketone (IV). Reaction of ketone (IV) with a suitable alkyne, such as propargyl bromide, in a suitable solvent, in the presence of suitable metals, such as aluminum, and suitable salts, such as mercuric chloride, provides an alkyne of Formula (V). Reaction of the alkyne of Formula (V) with a an appropriately substituted heteroaryl halide (A), where P is a protecting group on the amine and A is Br or I, in a suitable solvent, in the presence of a suitable base, provides a compound of Formula (VI). Cyclization of the compound of Formula (VI), in a suitable solvent, in the presence of a suitable base, provides a compound of Formula (I).

Compounds of Formula (I) may also be prepared by the method outlined in Scheme II.



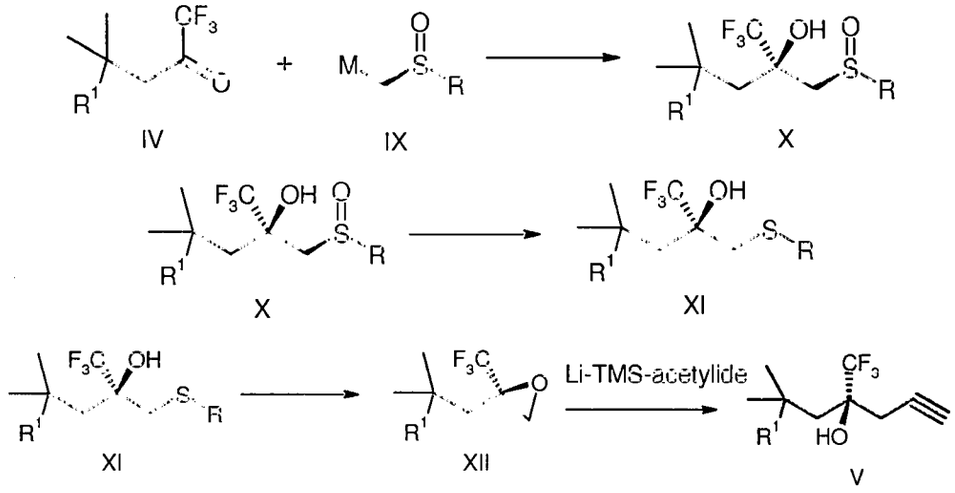
VIII IV

Scheme II

In this approach, trifluoroacetic anhydride and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride are coupled under basic conditions to afford trifluoroacetamide (VII). The Weinreb amide (VII) is

reacted with a dimethyl vinyl magnesium bromide to afford the trifluoromethylenone intermediate (VII). The trifluoromethylenone intermediate (VII) is treated with an organocopper reagent, derived from a Grignard or organolithium reagent by treating with a copper salt, to afford the 1,4-addition product (IV). This trifluoro ketone intermediate (IV) is converted to a compound of Formula (I) by the steps shown in Scheme I.

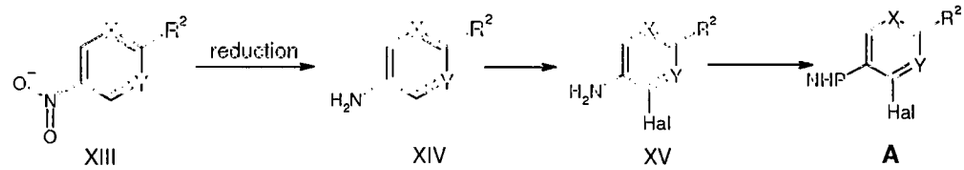
Compounds of Formula (I) may be also be prepared by the method outlined in Scheme III.



Scheme III

As illustrated in Scheme III reacting the intermediate of Formula (IV) with a chiral sulfoxide anion source (IX) in the presence of a suitable base, such as LDA, in a suitable solvent, such as THF, provides a compound of Formula (X). Reduction of the sulfoxide of Formula (X) with suitable reducing agents affords the compound of Formula (XI). Reaction of the compound of Formula (XI) with reagents such as trimethyloxonium tetrafluoroborate in a suitable solvent, such as dichloromethane, in the presence of a suitable base, such as potassium carbonate, provides epoxide of Formula (XII). The analogous reaction can be performed to make the isomeric epoxide. Reaction of epoxide (XII) with a suitable nucleophile, such as lithium trimethylsilylacetylide, in a suitable solvent, provides an alkyne of Formula (V) which is then converted to a compound of Formula (I) by the method outlined in Scheme I.

The appropriately substituted heteroaryl halide (A) intermediate may be prepared by the method shown in Scheme IV.



Scheme IV

As outlined in Scheme IV, the starting nitro compound (XIII) is reduced under standard reaction conditions and catalyst, to provide the corresponding amine of Formula (XIV). Halogenation of the intermediate of Formula (XIV) using a suitable reagent, in a suitable solvent, provides a halogenated compound of Formula (XV). Protecting the amino group of compound of Formula (XV) with a suitable protecting group, under standard conditions, provides the desired substituted intermediate of Formula (A).

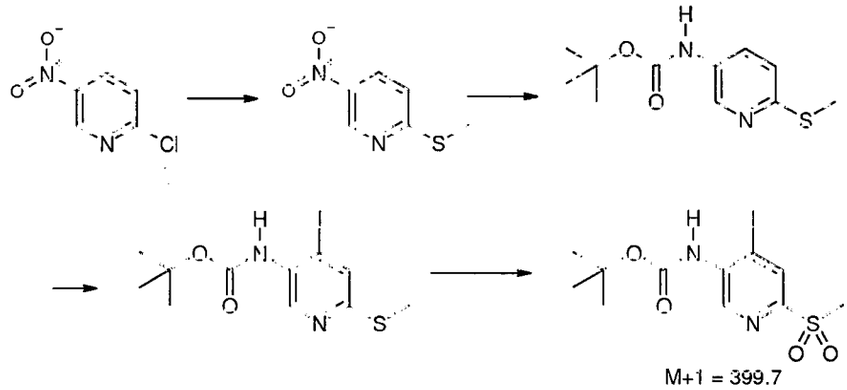
Making seed crystals useful for making, for example, co-crystal compounds within the scope of the invention can be made by any method known by one of skill in the art for making crystalline organic compounds. Evaporative methods involve selecting solvents or solvent mixtures for optimizing crystal growth conditions to dissolve the compound, allowing for slow evaporation of the solvent, and possibly increasing the number of nucleation sites by scratching the exposed surfaces of the glass vessel. Liquid and vapor diffusion methods generally require finding two solvent systems in which the compound is soluble in one system but insoluble in the other (the two solvent systems are immiscible or nearly immiscible for liquid diffusion and miscible for vapor diffusion). Crystals grow at the interface between the solutions in liquid diffusion methods. Vapor diffusion requires dissolving the compound in a solvent system in a container, sealing this container inside a larger container that contains another solvent system, and allowing vapor from the solvent of the larger container to diffuse into the solution in the inner container, causing the compound to crystallize. Gel diffusion methods involve greatly decreasing the rate at which the reactants combine by making the reactants diffuse through a gel barrier. Thermal gradient methods include slow cooling of sealed, saturated solutions, refluxing of saturated solutions, and sublimation.

In order that this invention be more fully understood, the following examples are set forth. These examples are for the purpose of illustrating embodiments of this invention, and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way since, as recognized by one

skilled in the art, particular reagents or conditions could be modified as needed for individual compounds. Starting materials used are either commercially available or easily prepared from commercially available materials by those skilled in the art.

Experimental Examples

Example 1: Preparation of (6-Methanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester



The sodium salt of methylthiol (as 15% solution in water, 70 g, 150 mmol), 2-chloro-5-nitropyridine (20 g, 126 mmol), and tetrahydrofuran (THF; 300 mL) were combined in a 500 mL Erlenmeyer flask equipped with a stir bar. The resulting mixture was stirred at normal room temperature for 24 hours. The reaction mixture was diluted by pouring into 750 mL of diethyl ether and 200 mL of 1N NaOH. The layers were separated and the organic was washed with 200 mL of 1N NaOH. The organic was concentrated, using two 50 mL portions of methanol as a chaser. The yellow paste was redissolved in 100 mL of methanol and the product was precipitated with 500 mL of 1N ammonium chloride solution. The yellow 2-methylsulfanyl-5-nitropyridine (20.9 g, 97%) was collected by filtration and washed with two 200 mL portions of water, dried in a stream of air, and used without further manipulation.

2-Methylsulfanyl-5-nitropyridine (20.9 g, 123 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (39.9 g, 183 mmol), and Pd (10% on carbon, 7.5 g, 7.0 mmol) were mixed in a hydrogenation bottle in 250 mL of methanol and shaken at 50 psi for 24 hours. The mixture was filtered on CELITE® filter aid using methanol to wash. Another 10 g of di-*tert*-butyl dicarbonate was added to the filtrate and it was stirred for 16 hours. The solution was concentrated using three 50 mL portions of methylene chloride as a chaser. The yellow paste was dissolved in 70 mL of methylene

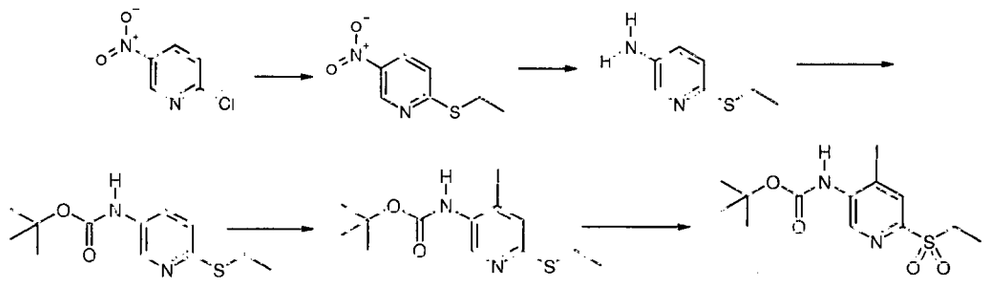
chloride, and with stirring, 350 mL of hexanes was added. Within a few minutes a fine microcrystalline material precipitated. After stirring for 40 minutes, the solid was collected by filtration and the solid was washed two 30 mL portions of hexanes. The solid was dried in a stream of air (18.6 g). The filtrate was concentrated to a yellow paste, redissolved in about 20 mL of methylene chloride, and 250 mL of hexanes were added to form a second crop of product. This solid was collected by filtration and washed with two 30 mL portions of hexanes to give 3.4 grams of the desired product. The two crops were combined and dried *in vacuo* at 80°C for 1 hour to give (6-methylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (22 g, 75%).

(6-Methylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (22.0 g, 91.5 mmol) was suspended in 350 mL of anhydrous diethyl ether in a 1 L flask equipped with a stir bar. The system was sealed with a septum and flushed with a flow of argon for 10 minutes and sealed under argon. TMEDA (34.5 mL, 229 mmol) was added by syringe and the resulting mixture was cooled to -78°C. *n*-Butyllithium (91.5 mL, 229 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 15 minutes at -78°C. The mixture was stirred at 0°C for 3 hours and cooled to -78°C again. A second round bottom flask was charged with iodine (34.8 g, 137.0 mmol), sealed with a septum, and 60 mL of anhydrous THF was added. The iodine was dissolved by sonicating for 2 minutes. This solution was transferred onto the mixture prepared above by double-ended needle and positive argon pressure. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 minutes, at which time the dry ice/acetone bath was removed and the mixture was stirred at room temperature over the next 2 hours. The reaction mixture was diluted with 350 mL of saturated aqueous ammonium chloride solution. 20 g of sodium thiosulfate was added with another 200 mL of water. The layers were thoroughly mixed by stirring for 10 minutes and then separated. The aqueous layer was washed with 500 mL of diethyl ether and the organic layers were combined and dried over sodium sulfate, decanted, and concentrated *in vacuo*. The orange residue was purified on silica to give 6-methylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (8.0 g, 24%) as a thick oil.

To a solution of (6-methylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (8.0 g, 21.8 mmol) in 150 mL of MeCN and 50 mL of water was added $NaIO_4$ (11.8, 55.0 mmol) followed by the addition of ruthenium (III) chloride ($RuCl_3$; 0.275 g, 1.3 mmol) and the reaction mixture was

stirred at normal room temperature for 75 minutes. The reaction mixture was diluted with 350 mL of diethyl ether and 200 mL of water, thoroughly mixed, and layers separated. The aqueous layer was washed with two 200 mL portions of diethyl ether. The organic layers were combined and dried over sodium sulfate, decanted, and concentrated *in vacuo* to obtain a blackish paste. The blackish paste was redissolved in 100 mL of diethyl ether and filtered through a cake of CELITE® filter aid. The filtrate was concentrated *in vacuo* and redissolved in 50 mL of methylene chloride. This solution was slowly drained through a 40 g SiO_2 cartridge using a total of 250 mL of methylene chloride in 20 mL aliquots. The nearly colorless filtrate was concentrated *in vacuo* down to about 20 mL and the product was precipitated with hexanes (120 mL). The white solid was collected by filtration and dried. The filtrate was concentrated *in vacuo* and redissolved in 10 mL of methylene chloride and a second crop of product was isolated by precipitating with 75 mL of hexanes. The two crops were combined to give (6-methanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester as a white solid (6.1 g, 70%), MS (ES^+) m/z 399.7 $[M+H]^+$.

Example 2: Preparation of (6-Ethanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester



To a stirred mixture of sodium ethanethiolate (15.9 g; 0.189 mol) in 250 mL of THF and 100 mL of water at 0°C-5°C was added 5-nitro-2-chloropyridine (25.0 g; 0.158 mol). After 2 hours, the mixture was poured into 1200 mL of ice water, stirred for 15 minutes, and filtered. The solid was washed with water and dried *in vacuo* to provide 2-ethylsulfanyl-5-nitropyridine which was used without additional purification (28.1 g; 96%).

A mixture of 2-ethylsulfanyl-5-nitropyridine (57.4 g) and 10% Pd on carbon (10.0 g; wet) in 1000 mL of ethanol was hydrogenated at 50 psi for 20 hours and filtered over CELITE® filter aid. The solution of 6-ethylsulfanylpyridin-3-ylamine was used without additional purification.

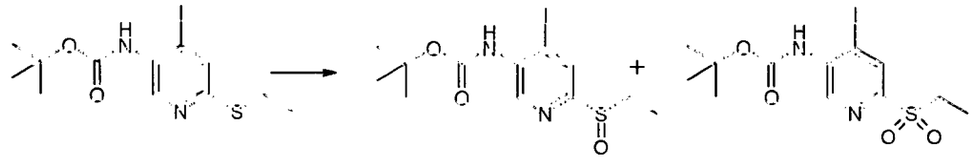
A solution of 6-ethylsulfanylpyridin-3-ylamine (48.1 g; 0.312 mol) in 1000 mL of ethanol (from the above reaction) and di-*tert*-butyl dicarbonate (85.9 g; 0.393 mol) was stirred at normal room temperature for 18 hours. The volatiles were removed *in vacuo* and the solid (6-ethylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester was used without further purification (79.4 g; 100%), MS (ES^+) m/z 255 $[M+H]^+$.

To (6-ethylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (27.6 g; 0.108 mol) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (27 mL; 0.180 mol) in 300 mL diethyl ether at -78°C was added dropwise *n*-butyllithium (100 mL of a 2.5 M solution in hexanes; 0.25 mol). The mixture was stirred mechanically for 15 minutes, warmed to 0°C-5°C, stirred for 3 hours, cooled to -78°C and iodine (60.6 g; 0.239 mol) in 300 mL of diethyl ether was added dropwise. The mixture was slowly warmed to room temperature, stirred overnight, and quenched with aqueous ammonium chloride and diethyl ether. The organic layer was washed with aqueous sodium metabisulfite, water, and brine, and dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$). Removal of the volatiles *in vacuo* provided a residue which was purified by CombiFlash chromatography using ethyl acetate and hexanes as the eluent. The product-rich fractions were concentrated *in vacuo* to provide (6-ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (27.7 g; 67%), MS (ES^+) m/z 381 $[M+H]^+$.

A mixture of (6-ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (27.6 g; 72.5 mmol), $NaIO_4$ (34.1 g; 159 mmol), and ruthenium (III) chloride (0.753 g; 3.62 mmol) in 450 mL of acetonitrile and 210 mL of water was stirred at room temperature for 18 hours and diluted with diethyl ether and aqueous sodium chloride. The organic layer was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, treated with decolorizing charcoal, and filtered over CELITE® filter aid. Removal of the volatiles *in vacuo* provided (6-ethanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester as a solid (25.4 g; 84%), MS (ES^+) m/z 413 $[M+H]^+$.

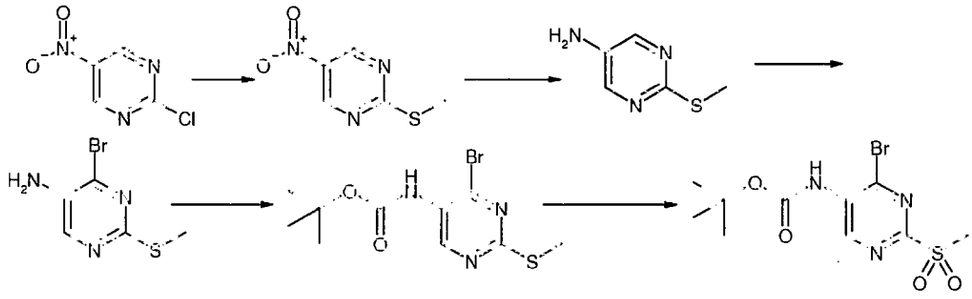
The following compounds were prepared analogously: 6-propanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester and 6-(propane-2-sulfonyl)-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester; 6-methanesulfonyl-4-iodopyridin-3-*yl*)carbamic acid *tert*-butyl ester can also be prepared using this procedure.

Example 3: Preparation of (6-Ethanesulfinyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester



A mixture of (6-ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (8.7 g; 22.9 mmol) and $NaIO_4$ (12.2 g; 57.2 mmol) was stirred at room temperature in 175 mL of acetonitrile and 53 mL of water for 15 minutes. Ruthenium (III) chloride (0.322 g; 1.6 mmol) was added at room temperature and the mixture stirred for an additional 15 minutes. The mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane (CH_2Cl_2). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Flash Chromatography to give (6-ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (4.5 g, 52%), (6-ethylsulfinyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (1.7 g, 18%), and (6-ethylsulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (1.8 g, 20%).

Example 4: Preparation of (4-Bromo-2-methanesulfonylpyrimidin-5-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester



A solution of 5 g (31.3 mmol) of 2-chloro-5-nitropyrimidine in 50 mL of THF was cooled to 0°C under nitrogen. 2.26 g (32.3 mmol) of sodium thiomethoxide was added. The reaction

was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was monitored by LCMS indicating formation of desired product. The mixture was diluted with 250 mL of diethyl ether and a solid precipitated. The solid was removed by filtration and rinsed with dichloromethane. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford 5.3 g (99%) of 2-methylsulfanyl-5-nitropyrimidine.

A solution of 5 g (29.2 mmol) of 2-methylsulfanyl-5-nitropyrimidine in 200 mL of absolute ethanol and 120 mL of glacial acetic acid was added 16.31 g (292 mmol) of iron powder and the mixture was heated in an oil bath maintained at 80°C for 2 hours. The reaction was diluted with 250 mL of ethyl acetate and filtered through CELITE® filter aid. The filtrate was washed with two portions of 100 mL of water, and the pH of the organic layer was adjusted by adding saturated aqueous sodium carbonate solution until the pH was 8. The organic layer washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo* to afford 2.1 g (51%) of 2-methylsulfanylpyrimidin-5-ylamine.

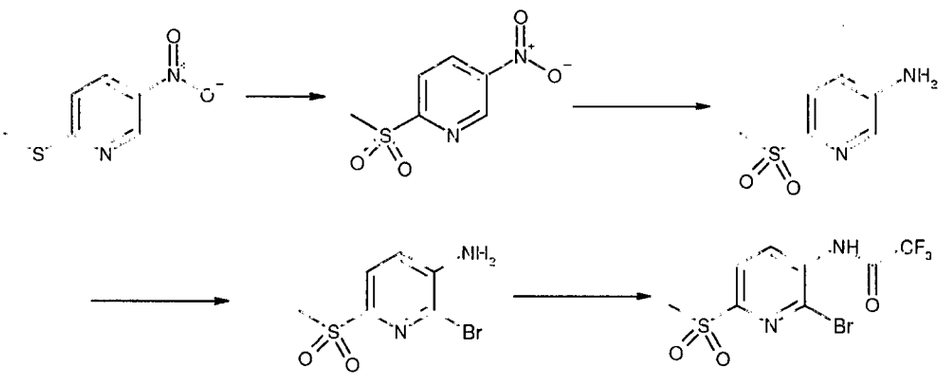
A stirred solution of 2.0 g (14.2 mmol) of 2-methylsulfanylpyrimidin-5-ylamine in 50 mL of dichloromethane and 10 mL of methanol was cooled in an ice bath. 6.08 g (15.6 mmol) of benzyltrimethylammonium tribromide was added in portions over a period of 10 minutes. The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes and then at room temperature for 3 minutes. The mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution until the pH was 8. The organic layer separated and was removed. The aqueous layer was extracted with two 200 mL portions of ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was absorbed onto silica gel and chromatographed on silica gel using ethyl acetate-hexanes to afford 150 mg (5%) 4-bromo-2-methylsulfanylpyrimidin-5-ylamine.

A solution of 150 mg (0.68 mmol) of 4-bromo-2-methylsulfanylpyrimidin-5-ylamine in 1.5 mL of THF was added 1.5 mL (1.5 mmol) of 1N sodium bis(trimethylsilyl)amide solution in THF at 0°C dropwise. After stirring the black solution for 15 minutes, a solution of 149 mg (0.68 mmol) of di-*tert*-butyldicarbonate in 0.5 mL of THF was added. The reaction was stirred at 0°C for 90 minutes. 13 mL of 0.2 N aqueous HCl solution and 13 mL of ethyl acetate were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with two 250 mL portions of ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and

concentrated *in vacuo* to afford 218 mg (100%) of (4-bromo-2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

A mixture of 218 mg (0.68 mmol) of (4-bromo-2-methylsulfanylpyrimidin-5-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester, 364 mg (1.7 mmol) of sodium periodate, and 7 mg (0.03 mmol) of ruthenium (III) chloride in 4 mL of acetonitrile and 1.7 mL of water was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with 50 mL of diethyl ether and filtered over CELITE® filter aid. 20 mL of water was added to the filtrate, and layer was separated. The organic layer was washed brine, dried over magnesium sulfate, and filtered and concentrated *in vacuo* to yield 125 mg (52%) of (4-bromo-2-methanesulfonylpyrimidin-5-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

Example 5: Preparation of *N*-(2-Bromo-6-methanesulfonylpyridin-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide



A solution of 620 mg (3.64 mmol) of 2-methylsulfanyl-5-nitropyridine in 33 mL of MeCN and 9 mL of water was added 2.34 g (10.9 mmol) of sodium periodate followed by the addition of 15 mg (0.07 mmol) of ruthenium (III) chloride and the reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The solids were filtered and the filtrate was diluted with 50 mL of water, extracted with 150 mL of ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The grey solid was purified by filtration through a silica column with DCM to afford 693 mg (94%) of 2-methanesulfonyl-5-nitropyridine.

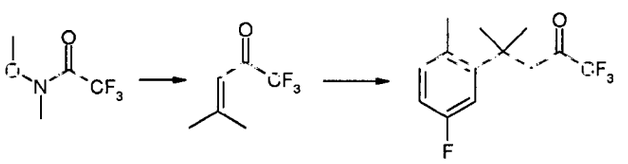
A suspension of 241 mg (0.34 mmol) of 20% of Pearlman's catalyst on carbon and 693 mg (3.43 mmol) of the 2-methanesulfonyl-5-nitropyridine in 15 mL of MeOH and 3 mL of ethyl

acetate was stirred under an atmosphere of hydrogen for 3 hours. The solution was filtered and concentrated. The crude mixture was further purified by filtration through a silica column with ethyl acetate to afford 510 mg (86%) of 6-methanesulfonylpyridin-3-ylamine.

A solution of 510 mg (2.96 mmol) of 6-methanesulfonylpyridin-3-ylamine in 1.25 mL of AcOH was added a solution of 0.15 mL (2.96 mmol) of bromine in 0.5 mL of AcOH at room temperature dropwise. The resulting slurry was stirred for 1 hour. The reaction was carefully basified to pH = 10 with 6 M NaOH. The solution was then extracted with two 150 mL portions of dichloromethane, dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture showed a 3:1 mixture of product:dibromo product by NMR. These two products were separated by silica chromatography (hexanes/EtOAc) to afford 294 mg (40%) of 2-bromo-6-methanesulfonylpyridin-3-ylamine.

A solution of 5.0 g (19.9 mmol) of 2-bromo-6-methanesulfonylpyridin-3-ylamine in 100 mL of dichloromethane at room temperature was added 3.37 mL (23.9 mmol) of trifluoroacetic anhydride. The reaction was stirred for 30 minutes. The solvent was evaporated to give a pink solid. Water was added and the compound was collected via suction filtration to afford 6.7 g (97%) of *N*-(2-Bromo-6-methanesulfonylpyridin-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide.

Example 6: Preparation of 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-4-methylpentan-2-one



A 3 L 2-neck round bottom flask was equipped with a stir bar, one neck was sealed with a rubber septum, and the second neck was fitted with a 500 mL graduated dropping funnel. The system was flushed with argon for 30 minutes via a needle inlet through the lower neck up through the open dropping funnel. The system was sealed under slow argon flow. 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 1220 mL, 610 mmol, 1.1 equiv.) was added via cannula to the addition funnel in two 500 mL aliquots followed by a 220 mL aliquot followed by a 50 mL anhydrous THF wash of the addition funnel. The system was then immersed in an

ice bath at 0°C for 1 hour. 2,2,2-Trifluoro-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (86.4 g, 550 mmol, 1.0 equiv.) in 100 mL of THF was added dropwise, with stirring, over 90 minutes. After the addition was complete, the reaction was stirred for another 30 minutes. The addition funnel was charged with 500 mL of cold concentrated HCl. HCl was added dropwise over a 30 minute period while keeping the internal temperature below 15°C. Once the addition is complete, the entire mixture is poured into stirring 6N HCl (1000 mL). The resulting solution was diluted with 750 mL of diethyl ether and the layers were separated. The aqueous layer was washed with two 500 mL portions of diethyl ether. The organic layers were combined and washed with 750 mL of 1N HCl. The pH of the aqueous layer was monitored to be <1. The organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* on the rotovap while maintaining the bath temperature at 20°C. The distillate was removed from the collection flask and the removal of solvent was continued until no more condensed. The product was an orange liquid in the distillation flask (about 47 g) which is poured onto sodium sulfate (7.5 g). The distillate was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* on the rotovap as before to yield another 15 g of a light yellow liquid which is added to the first batch. Repeating again the distillate drying and concentrating *in vacuo* provided another 2.6 g of liquid. The combined 1,1,1-trifluoro-4-methylpent-3-en-2-one (total of 65 g, contains 20% wt. THF, 63%) was stored at room temperature over sodium sulfate.

To a slurry of 1,1,1-trifluoro-4-methylpent-3-en-2-one (49.5 g, 0.325 mol) and copper (I) iodide (61.9 g, 0.325 mol) in 700 mL of anhydrous diethyl ether at 0°C was added a solution of 2-methyl-5-fluorophenyl magnesium bromide (0.5 M in THF, 706 mL, 0.353 mol) dropwise over 1.5 hours. The mixture was warmed to room temperature and stirred for a total of 18 hours. The reaction was quenched by addition of 500 mL of cold saturated ammonium chloride (NH_4Cl) solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with two 300 mL portions of diethyl ether. The combined organic fractions were washed with 300 mL of saturated ammonium chloride solution, three 300 mL portions of water and one 200 mL portion of brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography with silica gel (eluted with hexanes) afforded 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-4-methylpentan-2-one (68.1 g, 80%).

The following compounds were prepared analogously:

1,1,1-trifluoro-4-methyl-4-(2-methylsulfanylphenyl)pentan-2-one;

1,1,1-trifluoro-4-methyl-4-(3-fluoro-2-methylsulfanylphenyl)pentan-2-one;

1,1,1-trifluoro-4-methyl-4-(4-fluoro-2-methylsulfanylphenyl)pentan-2-one;

1,1,1-trifluoro-4-methyl-4-(5-fluoro-2-methylsulfanylphenyl)pentan-2-one;

1,1,1-trifluoro-4-methyl-4-(4-chloro-2-methylsulfanylphenyl)pentan-2-one;

1,1,1-trifluoro-4-methyl-4-(5-chloro-2-methylsulfanylphenyl)pentan-2-one;

4-(3-bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

4-(2-bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-methylpentan-2-one;

4-(5-bromo-2-methoxyphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

4-(5-bromo-2-fluorophenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

1,1,1-trifluoro-4-methyl-4-(4-fluoro-2-methylphenyl)pentan-2-one;

1,1,1-trifluoro-4-methyl-4-(2-methylphenyl)pentan-2-one;

4-Benzo[*b*]thiophen-7-yl-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-ylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-yl-3-flourophenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-yl-4-flourophenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-yl-5-flourophenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

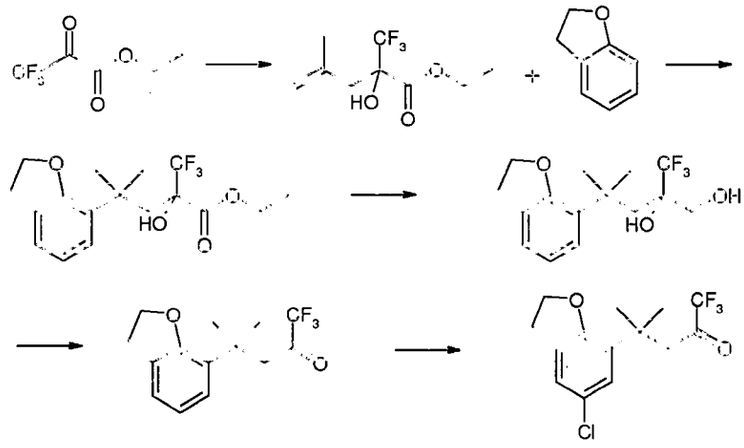
4-(2-1,3-Dioxinan-2-yl-4-methylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-yl-5-methylphenyl)-1,1,1-trifluoro-5-methylpentan-2-one;

4-(4-Chloro-2-1,3-Dioxinan-2-ylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one; and

1,1,1-trifluoro-4-methyl-4-(2-bromo-5-fluorophenyl)pentan-2-one.

Example 7: Preparation of 4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one



A solution of ethyl trifluoropyruvate (125 g, 0.734 mol) in 2.0 L of THF was treated with methylallyl magnesium chloride (0.5 M in THF, 1.90 L, 0.954 mol) over 4 hours while the internal temperature was maintained below -60°C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature overnight, concentrated *in vacuo* to remove THF, quenched with 1 L of saturated ammonium chloride solution, and extracted with three 1 L portions of diethyl ether. The combined organic phases were washed with 100 mL of brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Vacuum distillation at 60 mmHg afforded 100.1 g

of 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylpent-4-enoic acid ethyl ester as a clear oil (b.p. 97°C-103°C, 60%).

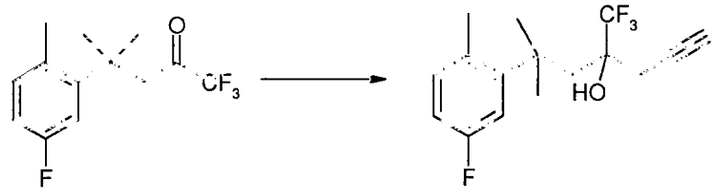
A solution of 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylpent-4-enoic acid ethyl ester (100 g, 442 mmol) and 2,3-dihydrobenzofuran (57.7 g, 480 mmol) in 500 mL of dichloroethane was treated with $AlCl_3$ (87.8 g, 660 mmol) while maintaining the internal temperature below 10°C. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight and quenched with 1 L of cold 1 N HCl. The mixture was then extracted with three 1 L portions of ethyl acetate. The combined organic layers were washed with 1 L of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 1 L of brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on SiO_2 (10% diethyl ether in hexanes). The resulting solid was recrystallized from hot hexanes to afford 39.5 g of 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylpentanoic acid ethyl ester as a white solid (26%).

A suspension of $LiAlH_4$ (4.52 g, 119 mmol) in 230 mL of THF was treated with a solution of 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylpentanoic acid ethyl ester (27.5 g, 79.4 mmol) in 40 mL of THF at 0°C over 30 minutes. After stirring overnight, the reaction was cooled to 0°C, quenched with 3 mL of water, and treated with 3 mL of 4 M NaOH solution. After 10 minutes, the mixture was treated with additional 18 mL portion of water and the resulting mixture was warmed to room temperature for 4 hours. The mixture was filtered and the filter cake was washed with five 100 mL portions of diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give 24.0 g of 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-methyl-2-trifluoromethylpentane-1,2-diol as an oil (99%).

A solution of 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-methyl-2-trifluoromethylpentane-1,2-diol (24.0 g, 78.9 mmol) and $NaIO_4$ (84.3 g, 394 mmol) in 360 mL of methanol was stirred at room temperature overnight. The resulting mixture was filtered through pad of CELITE® filter aid and the filter cake was washed with three 100 mL portions of methanol. The filtrate was concentrated *in vacuo*, taken up in hexanes, filtered again, and concentrated *in vacuo* to give 21.4 g of 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one as colorless oil (100%), which was used without purification.

A solution of 4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one (20.8 g, 76.2 mmol) in 200 mL of acetic acid was treated with a solution of chlorine gas in acetic acid (~1.19 M). The reaction was monitored by ^{1}H-NMR. The mixture was quenched with 500 mL of water and solid sodium bicarbonate (~500 g) was added carefully during 1 hour. The mixture was poured onto 500 mL of ethyl acetate. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with three 500 mL portions of ethyl acetate. The combined organic layers were washed with two 100 mL portions of brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 23.4 g of 4-(5-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one (100%), which was used without purification.

Example 8: Preparation of 6-(5-Fluoro-2-methylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol



Aluminum foil (324 mg, 12 mmol) and mercuric chloride (5.0 g, 0.02 mmol) were added to THF (6 mL) and vigorously stirred for 1 hour. Propargyl bromide (1.34 mL, 80% in toluene, 12 mmol) in 6 mL of THF was added slowly and the mixture heated up. After completion of the addition, the mixture was stirred for 2 hours at 40°C and for 3 hours at room temperature. Half of the generated suspension was added via syringe to a solution of 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-4-methylpentan-2-one (500 mg, 1.91 mmol) in 20 mL of diethyl ether at -78°C. The reaction mixture was warmed up slowly to room temperature overnight. Water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL) were added slowly. The organic phase was separated and the aqueous layer was extracted with two 10 mL portions of ethyl acetate. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed to give 6-(5-fluoro-2-methylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol (580 mg, 100%) as a colorless oil.

The following compounds were prepared analogously:

N-[1-dimethylaminomethylidene]-2-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzenesulfonamide;

6-(4-fluoro-2-methylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(2-methylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(2-bromo-5-fluorophenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(2-methoxy-5-fluorophenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(2-methoxy-5-bromophenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(2-methanesulfonylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(5-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

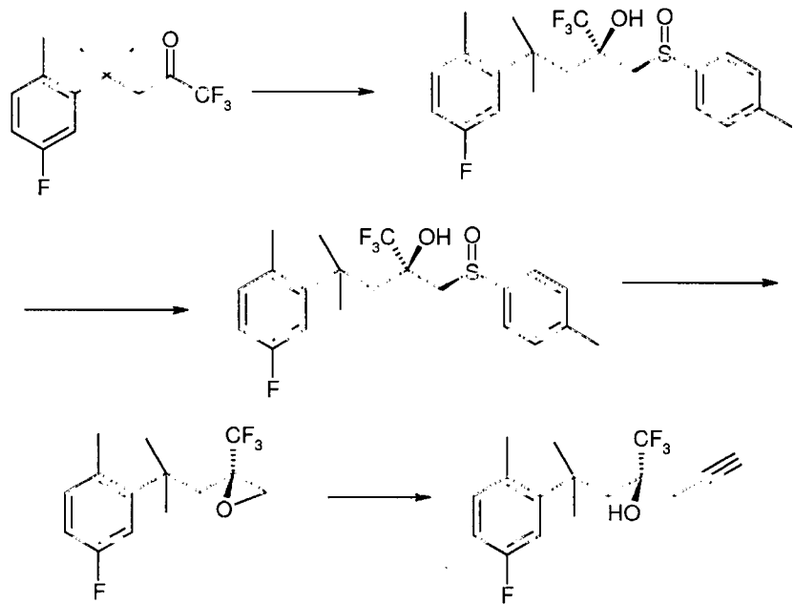
6-(2-bromophenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(3-bromophenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

6-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol; and

6-Benzo[*b*]thiophen-7-yl-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol.

Example 9: Preparation of (*S*)-6-(5-Fluoro-2-methylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol



To a suspension of (*R*)-(+)-methyl *p*-tolylsulfoxide (23.6 g, 153 mmol) in 200 mL of anhydrous THF at -78°C was added lithium diisopropylamide mono(tetrahydrofuran) (LDA), 1.5 M solution in cyclohexane, 102 mL, 153 mmol) over 20 minutes. The resulting clear yellow solution was stirred for an additional 15 minutes. 1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-4-methylpentan-2-one (36.4 g, 139 mmol) was then added via cannula with the aid of 125 mL of THF over 30 minutes. After 1.5 hours at -78°C, the reaction mixture was quenched with 600 mL of water and extracted with two 500 mL portions of ethyl acetate. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography with silica gel (eluted with 10%-30% EtOAc/hexanes) afforded sequentially (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-4-methyl-2-((*R*)-toluene-4-sulfinylmethyl)pentan-2-ol (31.9 g, 55%, 99% de) and (*R*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-4-methyl-2-((*R*)-toluene-4-sulfinylmethyl)pentan-2-ol.

To a suspension of (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-4-methyl-2-((*R*)-toluene-4-sulfinylmethyl)pentan-2-ol (31.9 g, 76.6 mmol) and sodium iodide (34.4 g, 230 mmol) in 450

mL of anhydrous acetone at -40°C was added a solution of trifluoroacetic acid anhydride (54.1 mL, 383 mmol) in 200 mL of anhydrous acetone via an addition funnel dropwise over 30 minutes. A greenish brown mixture formed instantaneously. After 15 minutes, the reaction mixture was quenched by slow addition of saturated aqueous sodium sulfite solution and neutralized with saturated aqueous sodium carbonate solution. The mixture became colorless and was concentrated *in vacuo* to remove most of the acetone solvent. The resulting material was diluted with 400 mL of water and extracted with three 400 mL portions of diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-4-methyl-2-*p*-tolylsulfanylmethylpentan-2-ol as a yellow oil (31.0 g, 100%).

To a solution of (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-4-methyl-2-*p*-tolylsulfanylmethylpentan-2-ol (31.0 g, 77.0 mmol) in 200 mL of anhydrous dichloromethane was added trimethyloxonium tetrafluoroborate (17.2 g, 116 mmol). The resulting suspension was stirred at room temperature for 4.5 hours. A solution of potassium carbonate (K_2CO_3, 32.1 g, 232 mmol) in 200 mL of water was then added. After 19 hours, the reaction mixture was poured into 400 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with three 400 mL portions of dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture can be used in the next step without reducing the yield or can be purified by column chromatography with silica gel (eluted with 0%-2% EtOAc/hexanes) to afford (*R*)-2-[2-(5-fluoro-2-methylphenyl)-2-methylpropyl]-2-trifluoromethyloxirane as a clear oil (23.2 g, contains 20% methyl tolyl thioether, 87%) which was used without further purification.

To a solution of (*R*)-2-[2-(5-fluoro-2-methylphenyl)-2-methylpropyl]-2-trifluoromethyloxirane (18.5 g, 67.0 mmol) in 200 mL of anhydrous DMSO was added lithium trimethylsilylacetylide (0.5 M in THF, 201 mL, 101 mmol). The resulting brown solution was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was poured into 500 mL of water and extracted with three 500 mL portions of 10% ethyl acetate/hexanes. The combined organic phases were washed with two 500 mL portions of water and one 500 mL portion of brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was redissolved in 200 mL of THF and cooled to 0°C. A solution of tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF,

67.0 mL, 67.0 mmol) was added over 5 minutes. The reaction mixture was stirred for 1 hour, poured into 150 mL of saturated aqueous ammonium chloride solution, and extracted with three 300 mL portions of diethyl ether. The combined organic phases were washed with 300 mL of brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography with silica gel (eluted with 0%-3% EtOAc/hexanes) afforded (*S*)-6-(5-fluoro-2-methylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol as a yellow oil (13.2 g, 65%).

The following compounds were prepared analogously:

(*S*)-6-(4-Fluoro-2-methylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

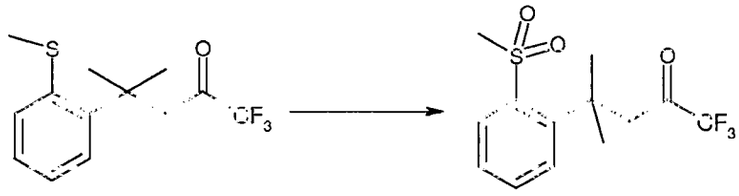
(*S*)-6-(2-methylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

(*S*)-6-(3-bromophenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol;

(*S*)-6-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol; and

(*S*)-6-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol.

Example 10: Preparation of 1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-one



1,1,1-Trifluoro-4-methyl-4-(2-methylsulfanylphenyl)pentan-2-one (21.0 g, 60.8 mmol) was dissolved in 240 mL of acetonitrile. 80 mL of water was added followed by sodium metaperiodate (44.9 g, 210 mmol) and ruthenium (III) chloride (0.622 g, 3.0 mmol). The resulting reaction was stirred for 18 hours. The reaction mixture was diluted with 500 mL of diethyl ether (Et_2O) and the layers were mixed and separated. The aqueous was washed with 500 mL of diethyl ether and the organics were combined, dried over sodium sulfate (Na_2SO_4),

decanted, and concentrated *in vacuo* to a thick orange oil. The crude material was separated by flash column chromatography with 0-35% EtOAc/hexanes as the eluent. 1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-one (16.9 g, 90%) was obtained as a colorless oil.

The following compounds were prepared analogously:

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-one;

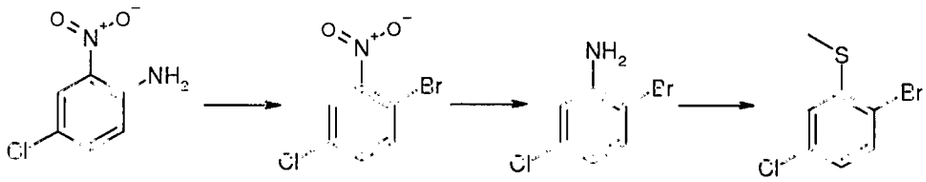
1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-one;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-one;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-one; and

1,1,1-Trifluoro-4-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-one.

Example 11: Preparation of 1-Bromo-4-chloro-2-methylsulfanylbenzene

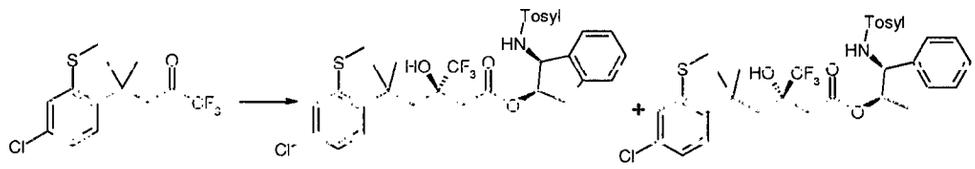


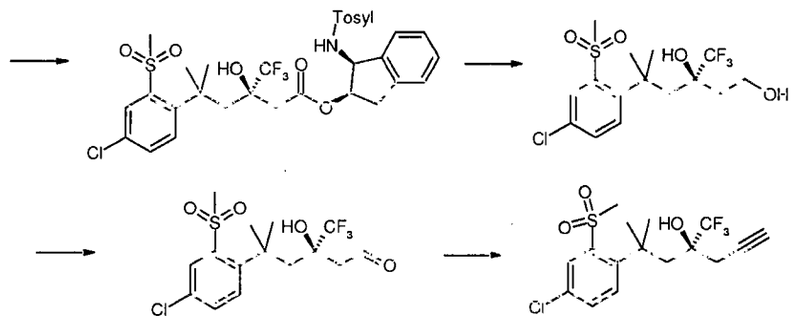
A 2 L round bottom flask was charged with 188 g (0.84 mol) of copper (II) bromide, 900 mL of anhydrous acetonitrile, and 121 g (0.70 mol) of 2-nitro-4-chloroaniline. After stirring for 15 minutes, 100 mL (0.84 mol) of *tert*-butylnitrite was carefully added in 5 portions. The reaction flask was immersed in a water bath maintained at 60°C for an additional hour. The reaction mixture was cooled and the acetonitrile removed under vacuum using two 200 mL portions of dichloromethane as a chaser. 30% dichloromethane in hexanes (500 mL) was added to the residue and stirred for 20 minutes at room temperature. The resulting slurry was filtered through a vacuum frit with CELITE® filter aid and washed with 100 mL more solvent to provide a dark yellow filtrate. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide 1-bromo-4-chloro-2-nitrobenzene as a bright yellow solid (155 g, 94%).

1-Bromo-4-chloro-2-nitrobenzene (140 g, 0.59 mol) was dissolved in 2.5 L of MeOH with gentle heating (50°C) in a hot water bath. A solution of ammonium formate (303 g, 4.81 mol) in 500 mL of water was added. Zinc powder (155 g, 2.36 mol) was added in small portions, resulting in heat evolution and refluxing of the solvent. Subsequent additions were made cautiously as to avoid build up of excess unreacted zinc. The reaction was cooled to room temperature and filtered through a large plug of CELITE® filter aid. The filtrate was then concentrated until a biphasic mixture of red oil and water was evident. The product was extracted with five 200 mL portions of diethyl ether. The organics were combined and dried over sodium sulfate, decanted, and concentrated *in vacuo* to a reddish-brown oil. The oil was redissolved in 150 mL of dichloromethane/hexanes and filtered through a plug of silica gel. The filtrate was concentrated to an orange oil. Addition of hexanes (200 mL) and cooling in a dry ice bath resulted in precipitation of 2-bromo-5-chloroaniline as a pale yellow solid (92.1 g, 75%) that was collected via vacuum filtration.

2-Bromo-5-chloroaniline (85.2 g, 0.41 mol) was dissolved in 1 L of acetonitrile followed by the addition of dimethydisulfide (30.0 mL, 0.33 mol). The flask was immersed in a water bath warmed to 60°C, equipped with a reflux condenser, and *tert*-butyl nitrite (54.0, 0.45 mol) was added in portions over 15 minutes. Once the addition was complete, the reaction was refluxed for 2 hours. After cooling to room temperature, the acetonitrile was evaporated, followed by re-dissolving in dichloromethane and subsequent concentration to remove remaining acetonitrile. The residue was re-dissolved in a minimal amount of dichloromethane and diluted with hexanes until precipitation was initiated. The mixture was filtered through a plug of silica and washed with hexanes. The filtrate was then concentrated *in vacuo* and crystallized upon cooling. 1-Bromo-4-chloro-2-methylsulfanylbenzene (52.0 g, 53%) was isolated via suction filtration.

Example 12: Preparation of (*S*)-6-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol





To a solution of (1*S*,2*R*)-1-(toluene-4-sulfonylamino)indan-2-yl ester (61.1 g, 0.18 mol) in 500 mL of THF at -70°C was added a 1 M solution of LiHMDS (407.1 mL, 0.41 mol, 1.0 M) in THF at a rate of 5 mL/min while keeping the temperature below -65°C. The mixture was warmed to -35°C and stirred for 40 minutes. The mixture was again cooled to -78°C and a solution of 4-(4-chloro-2-methylsulfanylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one (50.0 g, 0.16 mol) in 500 mL of THF was added dropwise at a rate of 8 mL/min while keeping the temperature below -66°C. The mixture stirred for 1 hour at -35°C and was then quenched through the addition of 200 mL of saturated aqueous ammonium chloride solution followed by extraction with three 250 mL portions of diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine (300 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material was adhered to silica and loaded unto silica in a suction frit (3 L) with the pure product being eluted according to the following method. 4 L of 5% EtOAc/hexanes was first used to remove the ketone starting material. The solvent system was changed to 20% EtOAc/hexanes and the desired 5-(4-chloro-2-methylsulfanylphenyl)-3-hydroxy-5-methyl-3-trifluoromethylhexanoic acid (1*S*,2*R*)-1-(toluene-4-sulfonylamino)indan-2-yl ester (103.0 g, 0.16 mol, 98% yield of diastereomeric mixture) was eluted in 6 L.

To a solution of 5-(4-chloro-2-methylsulfanylphenyl)-3-hydroxy-5-methyl-3-trifluoromethylhexanoic acid (1*S*,2*R*)-1-(toluene-4-sulfonylamino)indan-2-yl ester (103 g, 0.16 mol) in acetonitrile (800 mL) was added water (400 mL) resulting in the mixture becoming cloudy. To this slurry was added sodium periodate (83.8 g, 0.39 mol), followed by the addition of 20 mg (0.096 mmol) of ruthenium (III) chloride. The solution was stirred for 18 hours and the reaction mixture was filtered through CELITE® filter aid. The solution was transferred to a separatory funnel and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered through a frit containing 50:50 layers of CELITE® filter

aid and silica, and the solvent was evaporated. A stirring bar was added to the thick viscous oil and diethyl ether (approximately 1 L) was added with rapid stirring resulting in the precipitation of a white solid (approximately 75 g). NMR and HPLC analysis revealed the presence of the desired diastereomer (*R*)-5-(4-chloro-2-methylsulfonylphenyl)-3-hydroxy-5-methyl-3-trifluoromethylhexanoic acid (1*S*,2*R*)-1-(toluene-4-sulfonylamino)indan-2-yl ester in approximately 93% de. To this material was added a minimal amount of dichloromethane, followed by the addition of diethyl ether resulting in precipitation of a white solid. This second collection resulted in highly enriched material with >98.5% de (68.0 g, 63%).

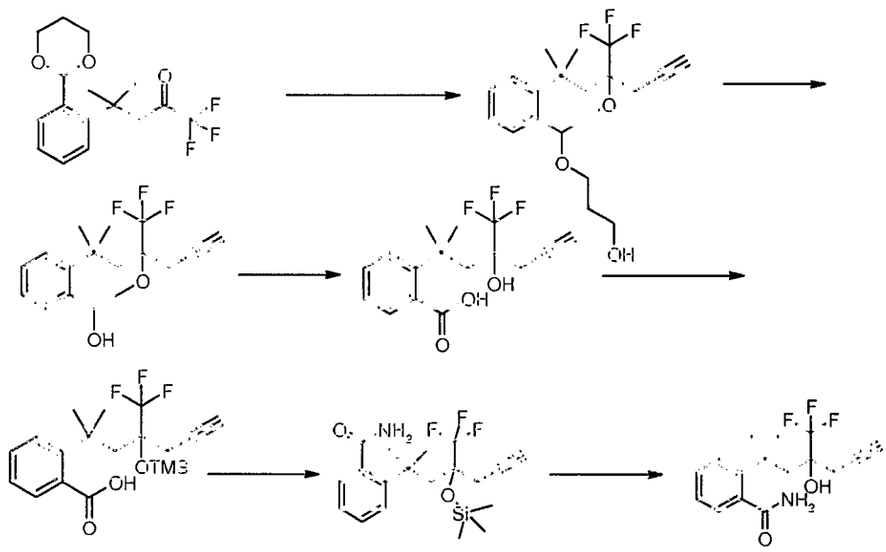
$LiAlH_4$ (10.2 g, 0.29 mol) was added slowly in 2 g portions to (*R*)-5-(4-chloro-2-methylsulfanylphenyl)-3-hydroxy-5-methyl-3-trifluoromethylhexanoic acid (1*S*,2*R*)-1-(toluene-4-sulfonylamino)indan-2-yl ester (60.0 g, 0.09 mol) as a solution in THF at 0°C over 30 minutes under a flow of nitrogen. The ice bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was next cooled to 0°C and quenched by the slow addition of water until foaming ceased. An additional 100 mL of water was added followed by acidification through the addition of 1N HCl. The aqueous phase was then washed with two 250 mL portions of 1:1 Et_2O/hexanes. The organic was then washed with brine followed by ten 200 mL portions of 1N NaOH. The organic layer was next washed with brine and saturated aqueous ammonium chloride followed by drying over magnesium sulfate. The magnesium sulfate was filtered and the filtrate concentrated *in vacuo* to provide a crude solid. The solid was taken up in diethyl ether (not completely dissolved) and an equal portion of hexanes was added resulting in the precipitation of (*R*)-5-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-5-methyl-3-trifluoromethylhexane-1,3-diol (27.6 g, 81%) as a white solid.

(*R*)-5-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-5-methyl-3-trifluoromethylhexane-1,3-diol (27.6 g, 0.07 mol) was dissolved in methylene chloride (400 mL) with mild heating (50°C). Dess-Martin periodinane (33.1 g, 0.08 mol) was added and the mixture was stirred at room temperature. After 1 hour the reaction was concentrated *in vacuo*, diluted with 300 mL of diethyl ether and filtered through a plug of CELITE® filter aid. The organic layer was washed with six 100 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate solution followed by brine and drying over magnesium sulfate. The solution was filtered through CELITE® filter aid and the solvent was evaporated to give a viscous oil. The oil was dissolved in 30% Et_2O/hexanes

and passed through a plug of silica. Evaporation of the eluent provided (*R*)-5-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-3-hydroxy-5-methyl-3-trifluoromethylhexanal as a viscous oil (23.8 g, 87%).

To a stirred solution of (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonic acid dimethyl ester (12.5 g, 0.065 mol) and (*R*)-5-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-3-hydroxy-5-methyl-3-trifluoromethylhexanal (20.5 g, 0.054 mol) in 150 mL of dry MeOH was added potassium carbonate (13.8 g, 0.100 mol) at room temperature. The reaction was stirred overnight. The reaction was diluted with 200 mL of water and extracted with diethyl ether. The organic layers was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude material was eluted through a plug of silica using 20-25% diethyl ether/hexanes to provide (*S*)-6-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol (18.5 g, 89%).

Example 13: Preparation of 2-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide



A flask was charged with aluminum (4.1 g of aluminum foil cut into 50 mg pieces, 152 mmol) and mercuric chloride (0.27 g, 1 mmol). The flask was sealed with a septum, flushed with argon, and anhydrous THF (300 mL) was added. Propargyl bromide (80% in toluene, 16.9 mL, 152 mmol) was added via syringe slowly and the resulting mixture was stirred for 30 minutes at

23°C then warmed to 55°C-60°C and stirred an additional 2 hours. A second flask was charged with a 1:2 inseparable mixture of the 4-(2-[1,3]dioxan-2-ylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one and 2-phenyl [1,3] dioxane (15.5 g). Anhydrous THF (150 mL) was added and the solution was cooled to -78°C. The solution of the propargyl aluminum solution was transferred to the ketone solution via cannula. The resulting solution was allowed to warm to 23°C over a period of 75 minutes then stirred overnight. The reaction was quenched by carefully pouring into an aqueous saturated solution of ammonium chloride (500 mL). The mixture was diluted with diethyl ether (500 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was washed with diethyl ether (250 mL) and the organics were combined, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield 3-(5,5-dimethyl-3-prop-2-ynyl-3-trifluoromethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]oxepin-1-yloxy)propan-1-ol as an orange oil (15.0 g) that was used without purification.

A solution of 3-(5,5-dimethyl-3-prop-2-ynyl-3-trifluoromethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]oxepin-1-yloxy)propan-1-ol (15.0 g) in THF (150 mL) was treated with 1M aqueous HCl (75 mL) and heated at 40°C for 16 hours. The volatiles were then removed *in vacuo* and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (300 mL), washed with two 100 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (300 g SiO_2, hexanes to 4:1 hexanes:EtOAc) to give 5,5-dimethyl-3-prop-2-ynyl-3-trifluoromethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]oxepin-1-ol (5.75 g, 46%) as a 1:1 mixture of lactol and aldehyde by NMR. The mixture was used without further purification in the next transformation.

To a solution of 5,5-dimethyl-3-prop-2-ynyl-3-trifluoromethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c] oxepin-1-ol (2.50 g, 8.38 mmol) in *tert*-BuOH (75 mL) was added a 2.0 M solution of 2-methyl-2-butene in THF (58 mL, 117 mmol). To this solution was added a solution of sodium chlorite (4.74 g, 42.0 mmol) and sodium hydrogen phosphate (11.57 g, 84.0 mmol) in water (37.5 mL). The reaction mixture was stirred for 6 hours then the volatiles were removed *in vacuo*. The aqueous mixture was then acidified to pH = 1 with aqueous 1M HCl, extracted with 300 mL of ethyl acetate, dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (120 g SiO_2, hexanes to 1:1

hexanes:EtOAc) to give 2-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzoic acid (2.30 g, 87%). MS (ES^+) m/z 315 $[M+H]^+$.

To a solution of 2-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzoic acid (345 mg, 1.10 mmol) and imidazole (374 mg, 5.49 mmol) in 1 mL of DMF was added chlorotrimethylsilane (0.42 mL, 3.29 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 hours then diluted with 75 mL of diethyl ether, washed with two 50 mL portions of 1M aqueous HCl, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 2-(1,1-dimethyl-3-trifluoromethyl-3-trimethylsilanyloxy-hex-5-ynyl)benzoic acid (424 mg, 100%). MS (ES^+) m/z 387 $[M+H]^+$.

To a solution of 2-(1,1-dimethyl-3-trifluoromethyl-3-trimethylsilanyloxyhex-5-ynyl)benzoic acid (246 mg, 0.64 mmol) in 5 mL of dichloromethane was added pyridine (77 µL, 0.96 mmol) followed by thionyl chloride (56 µL, 0.76 mmol). The reaction was stirred for 15 minutes then the volatiles were removed *in vacuo*. The crude acid chloride was treated with 7 M ammonia in 5.0 mL of MeOH. The mixture was stirred for 15 minutes then diluted with 75 mL of EtOAc, washed with two 25 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by flash chromatography (12g SiO_2, hexanes to 1:1 hexanes:EtOAc) gave 2-(1,1-dimethyl-3-trifluoromethyl-3-trimethylsilanyloxyhex-5-ynyl)benzamide as a pale yellow solid (108 mg, 44%). MS (ES^+) m/z 386 $[M+H]^+$.

2-(1,1-dimethyl-3-trifluoromethyl-3-trimethylsilanyloxyhex-5-ynyl)benzamide (108 mg, 0.28 mmol) was treated with a 1M solution of TBAF in 3 mL of THF. The reaction mixture was stirred for 1 hour then diluted with 50 mL of ethyl acetate, washed with 25 mL of 1 M aqueous HCl, two 25 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (12 g SiO_2, hexanes to 1:1 hexanes:EtOAc) to give 2-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide as a white solid (82 mg, 93%). MS (ES^+) m/z 314 $[M+H]^+$.

The following compounds were prepared analogously:

3-Fluoro-2-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide;

4-Fluoro-2-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide;

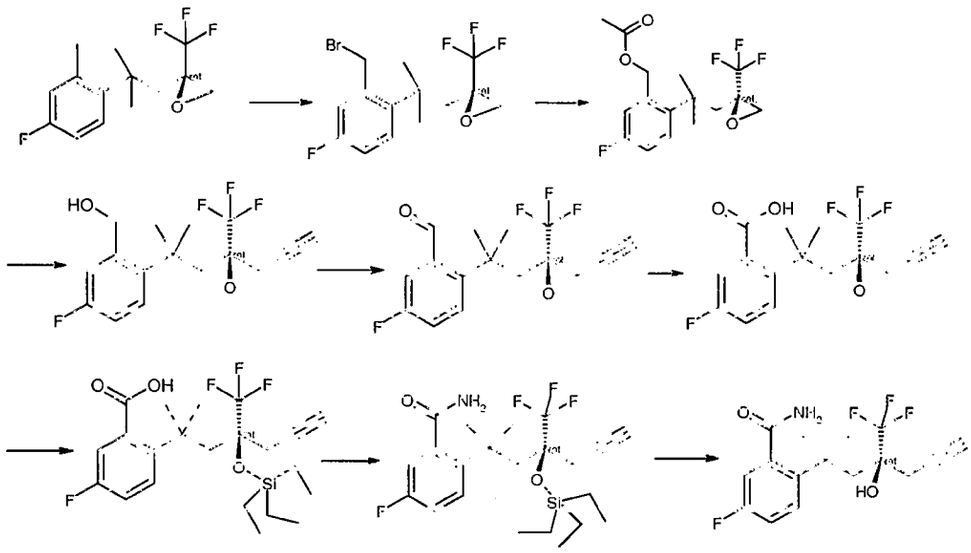
5-Fluoro-2-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide;

2-(3-Hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)-4-methylbenzamide;

2-(3-Hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)-5-methylbenzamide; and

4-Chloro-2-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide.

Example 14: Preparation of 5-Fluoro-2-((*S*)-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide



To a solution of 17.7 g (*R*)-2-[2-(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-methylpropyl]-2-trifluoromethyloxirane (0.064 mol) in 250 mL of CCl_4 was added 14.8 g (0.083 mol) of NBS followed by 1.5 g (0.006 mol) benzoyl peroxide and heated to 80°C for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted with 1800 mL of hexanes, filtered through a pad of CELITE® filter aid, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was chromatographed on

silica gel using 0-5% ethyl acetate/hexanes to afford 24 g (69%) (*R*)-2-[2-(2-bromomethyl-4-fluorophenyl)-2-methylpropyl]-2-trifluoromethyloxirane.

To 43 g (0.087 mol) of (*R*)-2-[2-(2-bromomethyl-4-fluorophenyl)-2-methylpropyl]-2-trifluoromethyloxirane in 1.3 L of DMF was added 36 g of sodium acetate (0.439 mol). The mixture was heated at 45°C for 3 hours. The mixture was then cooled to room temperature and poured into 1.3 L of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with 1800 mL of diethyl ether. The aqueous phase was filtered to remove a solid residue. The solid was washed with 1.3 L of diethyl ether. The organic phases were combined and washed with 2 L of brine and separated. The aqueous phase was extracted with 1800 mL of diethyl ether. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was chromatographed on silica gel using 0-5% ethyl acetate/hexanes to afford 74.2 g (83%) of acetic acid 2-[1,1-dimethyl-2-((*R*)-2-trifluoromethyloxiranyl)ethyl]-5-fluorobenzyl ester.

To 19.1 g (0.057 mol) of acetic acid 2-[1,1-dimethyl-2-((*R*)-2-trifluoromethyloxiranyl)ethyl]-5-fluorobenzyl ester in 450 mL of DMSO at 15°C was added 481 mL (0.240 mol) lithium trimethylsilylacetylide (0.5 M in THF). The mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The mixture was then cooled to 0°C and 300 mL of 3N NaOH was added and the mixture was stirred for 1 hour. The mixture was neutralized by the addition of 400 mL of 3N HCl. The organic phase was removed and the aqueous layers were extracted four times with diethyl ether. The organic phases were washed with 300 mL of water and 300 mL of brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was chromatographed on silica gel using 10-12% ethyl acetate/hexanes to afford 15 g (83%) of (*S*)-6-(4-fluoro-2-hydroxymethylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol.

To a solution of 15 g (0.040 mol) of (*S*)-6-(4-fluoro-2-hydroxymethylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol in 150 mL DCM at 0°C was added 21.3 mL of DMSO and 21.2 mL of triethylamine. The reaction was cooled to 0°C then 19.1 g (0.12 mol) of Pyr-SO_3 was added. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour. The reaction was then quenched with 500 mL of water, acidified with 1 N HCl to pH = 2, and the organic layer was separated. The aqueous phases were then extracted with DCM. The combined organic phases were

washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 5-fluoro-2-((*S*)-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzaldehyde as a thick yellow oil.

To a solution of 15 g (0.031 mol) of 5-fluoro-2-((*S*)-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzaldehyde in 240 mL of *tert*-BuOH was added a solution of the 62 mL (0.124 mol) of 2-methyl-2-butene in THF (2 M). To this solution was added a solution of the 17.5 g of sodium chlorite (0.150 mol) and 42.8 g of sodium hydrogen phosphate (0.138 mol) in water. The reaction mixture was stirred overnight. The volatiles were removed *in vacuo*. The aqueous mixture was then acidified to pH = 1 with 1 M HCl, extracted with 1200 mL of ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was chromatographed on silica gel using 10-100% ethyl acetate/hexanes to afford 10.6 g (103%) of 5-fluoro-2-((*S*)-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzoic acid.

To a solution of 10.6 g (0.032 mol) of 5-fluoro-2-((*S*)-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzoic acid and 17.8 g (0.026 mol) of imidazole in 70 mL of DMF was added 75.6 mL (0.45 mol) of TESCl. The reaction mixture was stirred at 100°C for 3 days. Volatiles were removed *in vacuo*, the reaction mixture was cooled to 10°C with an ice bath, and 1 L of 1 N HCl was added. The ice bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with 1 N HCl, brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. 200 mL of 1 N HCl is added and stirred for 1 hour. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with 1 N HCl, brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 2-((*S*)-1,1-dimethyl-3-triethylsilanyloxy-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)-5-fluorobenzoic acid.

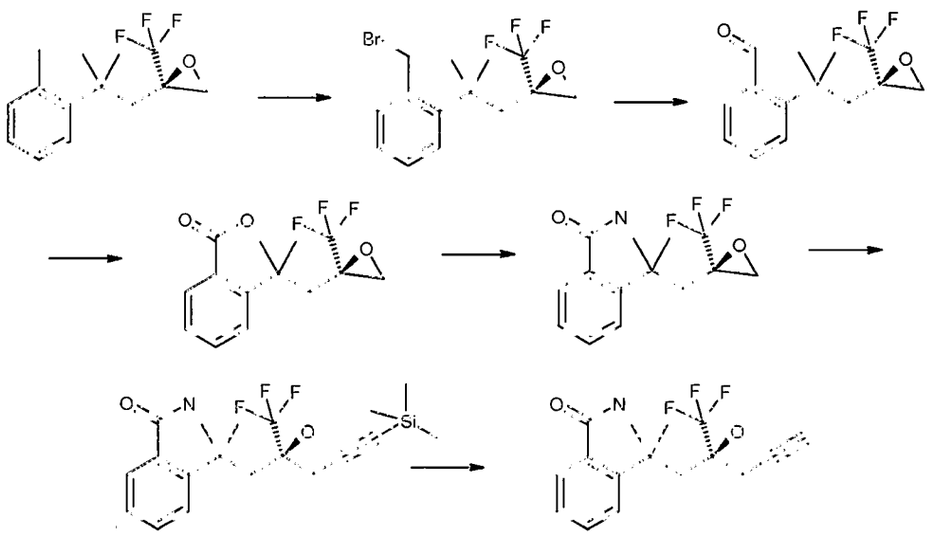
To a solution of 14.2 g of 2-((*S*)-1,1-dimethyl-3-triethylsilanyloxy-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)-5-fluorobenzoic acid (0.030 mol) in 400 mL of DCM was added 4.6 mL of pyridine (0.057 mol) followed by 3.3 mL of thionyl chloride (0.045 mol). The reaction was stirred for 25 minutes then carried on to next step. The crude acid chloride was cannulated into a flask containing ammonia (7 M in MeOH, 185 mL, 1.30 mol). The mixture was stirred for 40 minutes then quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The mixture was

then diluted with 20 mL of ethyl acetate, washed with two 100 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was chromatographed on silica gel using 0-50% ethyl acetate/hexanes to afford 7.1 g (50%) of 2-((*S*)-1,1-dimethyl-3-triethylsilanyloxy-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)-5-fluorobenzamide.

To a solution of 7.1 g of 2-((*S*)-1,1-dimethyl-3-triethylsilanyloxy-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)-5-fluorobenzamide (15.7 mmol) in 80 mL of MeOH was added 400 mL of HCl (4 N in dioxane, 1.6 mol). The reaction was stirred for 2 hours at room temperature. The volatiles were concentrated *in vacuo* and 500 mL of water was added. The reaction mixture was then extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo* to afford 5.2 g (100%) of 5-fluoro-2-((*S*)-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide.

The following compound was prepared analogously: 2-((*S*)-3-Hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide.

Example 15: 2-((*S*)-3-Hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide



To a stirred solution of (*R*)-2-[2-(2-methylphenyl)-2-methylpropyl]-2-trifluoromethyloxirane (37 g, 0.143 mmol) in 500 mL of anhydrous CCl_4 at room temperature was added *N*-bromosuccinimide (26 g, 0.146 mmol). The reaction mixture was heated to 70°C and the

reaction flask was irradiated with a UV light (500 W) for 1 hour. The reaction mixture, after cooling to normal room temperature, was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution followed by water, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent evaporated *in vacuo* to give (*R*)-2-[2-(2-bromomethylphenyl)-2-methylpropyl]-2-trifluoromethyloxirane as a light yellow oil (46.6 g, 81%; ~85% pure) which was used for the next reaction without purification.

To a stirred solution of (*R*)-2-[2-(2-bromomethylphenyl)-2-methylpropyl]-2-trifluoromethyloxirane (46.6 g, 0.138 mol) in 300 mL of DMSO was added sodium bicarbonate (24 g, 0.285 mol) and the reaction mixture was heated to 70°C. After 24 hours, the reaction mixture was cooled to normal room temperature, diluted with 1200 mL of saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with four 250 mL portions of diethyl ether. The combined diethyl ether extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent evaporated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography over silica gel (400 g) eluting with 0-15% ethyl acetate in hexanes and fractions corresponding to the major peak were pooled and solvent removed *in vacuo* to give 2-[1,1-dimethyl-2-((*R*)-2-trifluoromethyloxiranyl)ethyl]benzaldehyde as a light yellow oil (20 g, 62%).

To a stirred, ice-cooled, acetonitrile (250 mL) solution of 2-[1,1-dimethyl-2-((*R*)-2-trifluoromethyloxiranyl)ethyl]benzaldehyde (20 g, 73.5 mmol) was added a solution of sodium chlorite (7.4 g, 73.5 mmol in 100 mL water) followed immediately by a solution of sulfamic acid (7.13 g, 73.5 mmol in 100 mL water). After 30 minutes, the ice-cooled reaction mixture was treated with 500 mL of brine and extracted with three 300 mL portions of ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent evaporated *in vacuo* to give 2-[1,1-dimethyl-2-((*R*)-2-trifluoromethyloxiranyl)ethyl]benzoic acid as a colorless thick oil (18 g, 85%).

A stirred, ice-cooled, DMF (60 mL) solution of the 2-[1,1-dimethyl-2-((*R*)-2-trifluoromethyloxiranyl)ethyl]benzoic acid (8.5 g, ~80%, 23.6 mmol) triethylamine (6.6 mL, 47.2 mmol) was added and after 2-3 minutes TBTU (8.3 g, 26 mmol) was added. After stirring for 30 minutes, ammonium hydroxide solution (7 mL, 98 mmol) was added and stirred for 40

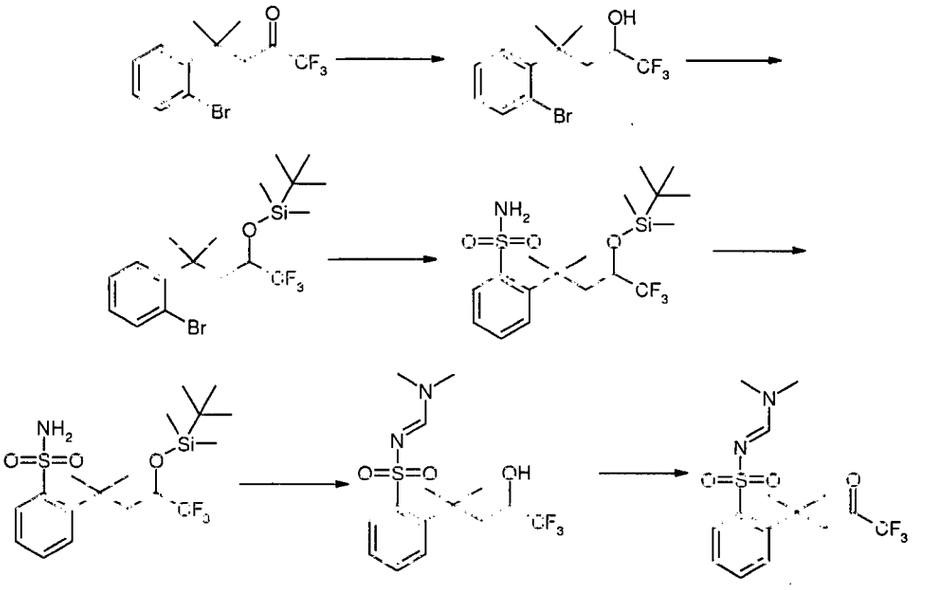
minutes. The reaction mixture was diluted with 500 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with three 200 mL portions of dichloromethane. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent evaporated *in vacuo* to give 2-[1,1-dimethyl-2-((*R*)-2-trifluoromethyloxiranyl)ethyl]benzamide as a colorless thick oil which solidified on standing (6.0 g, 90%).

To a stirred, ice-cooled, solution of (trimethylsilyl)acetylene (72.6 mL, 514 mmol) in 500 mL of ethylene glycol dimethyl ether was added *n*-butyllithium (185 mL of 2.5 M solution in hexanes, 462 mmol). The reaction mixture, which turned from a colorless to a yellowish solution, was stirred for 50 minutes to give a solution of 462 mmol of lithium (trimethylsilyl)acetylide. A stirred solution of 2-[1,1-dimethyl-2-((*R*)-2-trifluoromethyloxiranyl)ethyl]benzamide (26.5 g, 92.3 mmol) in ethylene glycol dimethyl ether (250 mL) was cooled to -30°C. Dibutylmagnesium (50.8 mL of 1 M solution in heptane, 50.8 mmol) was added and the mixture stirred for 45 minutes. The above solution of lithium (trimethylsilyl)acetylide was added and the stirring continued at -20°C. After 5 minutes, cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 3 hours and 15 minutes. The reaction was quenched with 600 mL of saturated ammonium chloride solution and extracted with four 250 mL portions of ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with two 250 mL portions of brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent removed *in vacuo* to give 2-((*R*)-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethyl-6-trimethylsilanylhex-5-ynyl)benzamide as brownish oil (27 g).

To a stirred, ice-cooled, THF solution (100 mL) of 2-((*R*)-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethyl-6-trimethylsilanylhex-5-ynyl)benzamide (17.8 g, 46.2 mmol) *n*-tetrabutylammonium fluoride was added (51 mL of 1 M solution in THF, 51 mmol) dropwise via addition funnel. After 30 minutes, the reaction was quenched with 200 mL of 1 M HCl and further diluted with brine. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent removed *in vacuo*. The residue was redissolved in dichloromethane and the solvent evaporated. The residue was then dissolved in 30 mL of diethyl ether and triturated with hexanes. The precipitated solid was filtered. The filtrate was collected and the solvent evaporated, and the

residue treated with diethyl ether/hexanes as before to obtain more solid precipitate. The solids were combined and dried *in vacuo* to give 2-((*S*)-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-trifluoromethylhex-5-ynyl)benzamide (10 g, 33% over two steps). This material was used without further purification.

Example 16: Preparation of *N*-[1-Dimethylaminomethylidene]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimethyl-3-oxobutyl)benzenesulfonamide



To a round bottom flask was added 4-(2-bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-one (3.0 g, 9.7 mmol) in 70 mL of MeOH and 70 mL of THF at 0°C, followed by the slow addition of $NaBH_4$ (1.1 g, 29.1 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with 1000 mL of ethyl acetate, washed with 200 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 200 mL of brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography. The column was eluted with 0-20% EtOAc/hexanes to afford 1.76 g (58%) of 4-(2-bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol.

To a round bottom flask was added 4-(2-bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol (1.76 g, 5.66 mmol) in 30 mL of dry THF at 0°C under nitrogen, followed by the dropwise addition of a solution of 2 M lithium diisopropylamine in THF (5.7 mL, 11.4 mmol). The

reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, followed by the addition of *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.26 g, 28.3 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was then concentrated, diluted with 500 mL of ethyl acetate, and washed with 100 mL of saturated sodium bicarbonate solution. The organic phase was separated, washed with 100 mL of water, 100 mL of brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography. The column was eluted with hexane to afford 875 mg (36%) of [3-(2-bromophenyl)-3-methyl-1-trifluoromethylbutoxy]-*tert*-butyldimethylsilane.

To a round bottom flask was added [3-(2-bromophenyl)-3-methyl-1-trifluoromethylbutoxy]-*tert*-butyldimethylsilane (853 mg, 2.00 mmol) in 20 mL of dry THF under nitrogen. The reaction mixture was cooled to -78°C, followed by the addition of a solution of 1.6 M *n*-butyllithium in hexane (1.4 mL, 2.24 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 45 minutes, followed by bubbling of sulfur dioxide gas into the reaction solution for 10 minutes. The reaction mixture was warmed up to -40°C to -20°C and stirred for 45 minutes. To the reaction mixture was added sulfuryl chloride (0.24 mL, 3 mmol). The reaction mixture turned clear from cloudy after this addition and was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was removed and the resulting residue was dissolved in 15 mL of dry THF, followed by the addition of 15 mL of 7 M ammonia in methanol. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*. The crude mixture was diluted with 500 mL of ethyl acetate, washed with 100 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 100 mL of water, and 100 mL of brine, dried under sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 750 mg (88%) of 2-[3-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide. MS (ES^+) m/z 426 $[M+H]^+$.

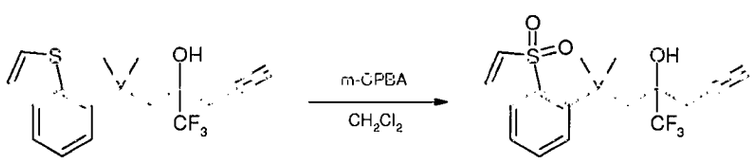
To a round bottom flask was added 2-[3-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide (750 mg, 1.76 mmol) in 25 mL of dry dichloromethane, followed by the addition of *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (420 mg, 3.53 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated under high vacuum to afford 820 mg (100%) of 2-[3-(*tert*-

butyldimethylsilanyloxy)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimethylbutyl]-*N*-[1-dimethylaminomethylidene]benzenesulfonamide. MS (ES^+) m/z 481 $[M+H]^+$.

To a round bottom flask was added 2-[3-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimethylbutyl]-*N*-[1-dimethylaminomethylidene]benzenesulfonamide (820 mg, 1.76 mmol) in 15 mL of dry THF, followed by the addition of a solution of 1M TBAF in THF (1.76 mL, 1.76 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, quenched with 100 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and extracted with 250 mL of ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with 100 mL of water and 100 mL of brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography. The column was eluted with 0-40% EtOAc/hexanes to afford 331 mg (59%) of *N*-[1-dimethylaminomethylidene]-2-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl)benzenesulfonamide. MS (ES^+) m/z 367 $[M+H]^+$.

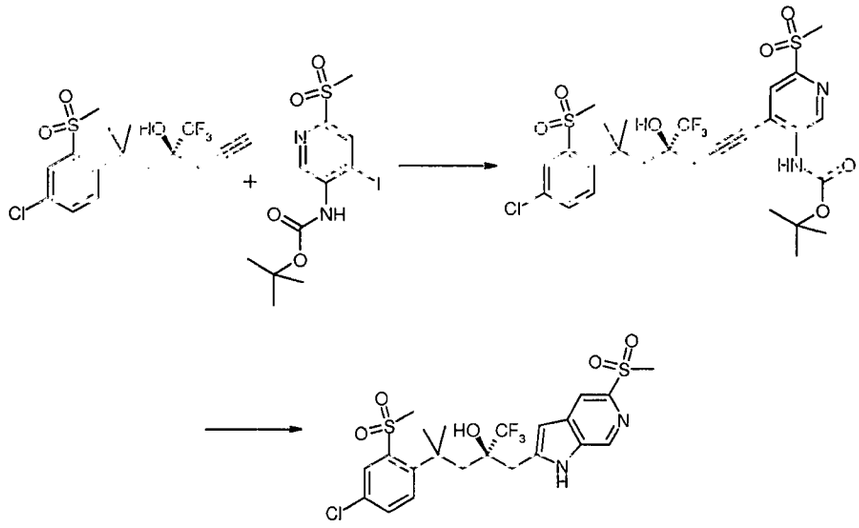
To a round bottom flask was added *N*-[1-dimethylaminomethylidene]-2-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl)benzenesulfonamide (367 mg, 1.00 mmol) in 25 mL of dry dichloromethane, followed by the addition of Dess-Martin periodinane (600 mg, 1.42 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with 50 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with 250 mL of ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with 50 mL of brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Dichloromethane was added to the residue and the solid which did not dissolve in dichloromethane was filtered. The mother liquor was then concentrated *in vacuo* and the crude mixture was purified by flash chromatography. The column was eluted with 0-40% EtOAc/hexanes to afford 345 mg (95%) of *N*-[1-dimethylaminomethylidene]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimethyl-3-oxobutyl)benzenesulfonamide. MS (ES^+) m/z 365 $[M+H]^+$.

Example 17: Preparation of 6-(1,1-dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol



To a solution of 150 mg (0.47 mmol) of 6-benzo[*b*]thiophen-7-yl-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol in 15 mL of dichloromethane was added 280 mg (~ 1.2 mmol) of *m*-chloroperoxybenzoic acid. After stirring at room temperature for 2.5 hours, the reaction mixture was poured into 30 mL of 1N aqueous NaOH solution and extracted with two 30 mL portions of dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude 6-(1,1-dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol was used without further purification.

Example 18: Preparation of (*R*)-4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol



To a solution of (*S*)-6-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-yn-4-ol (15.6 g, 40.8 mmol), triethylamine (23.0 mL, 165 mmol), and (4-iodo-6-methanesulfonylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (18.0 g, 45.2 mmol) in 150 mL of DMF was added CuI (1.6 g, 8.4 mmol) and $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.0 g, 4.3 mmol) as one mixed solid batch. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours resulting in the color changing to deep red. Saturated aqueous ammonium chloride solution and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered through CELITE® filter aid, and evaporated. The crude material was separated by flash column chromatography using a 0-75% EtOAc/hexanes gradient. Evaporation of the solvent yielded an off-white foam as the pure (4-

[(*S*)-6-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-4-hydroxy-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-ynyl]-6-methanesulfonylpyridin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (18.1 g, 68%).

To a solution of the {4-[(*S*)-6-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-4-hydroxy-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-ynyl]-6-methanesulfonylpyridin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (18.3 g, 28.0 mmol) in 200 mL of methanol was added DBU (12.5 mL, 84.0 mmol). The reaction was heated to 70°C for 1.5 hours. The reaction was added to a solution of saturated aqueous ammonium chloride solution resulting in the precipitation of a white solid that was collected by vacuum filtration. The solid was washed with water and, after drying under vacuum for 30 minutes, was suspended in 50 mL of cold diethyl ether then vacuum filtered again and washed with 50 mL of cold diethyl ether. The colorless solid was dried on the filter paper under suction to provide (*R*)-4-(4-chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol (15.4 g, 99%).

The following compounds have been prepared analogously:

(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(2-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Benzo[*b*]thiophen-7-yl-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-methylbenzamide;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Methyl-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide;

5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

5-Chloro-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Chloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfinyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

4-(2-Bromo-5-fluorophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(2-Bromo-5-fluorophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

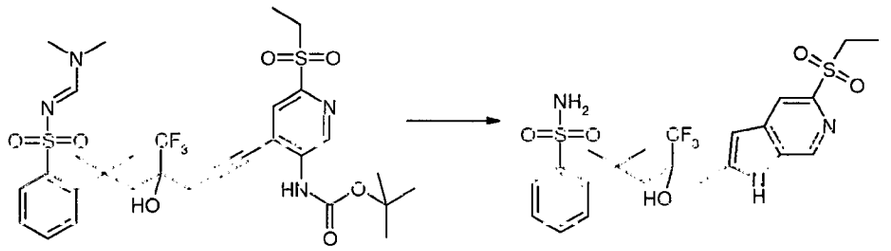
5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[(*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide; and

5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(2-methanesulfonyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide.

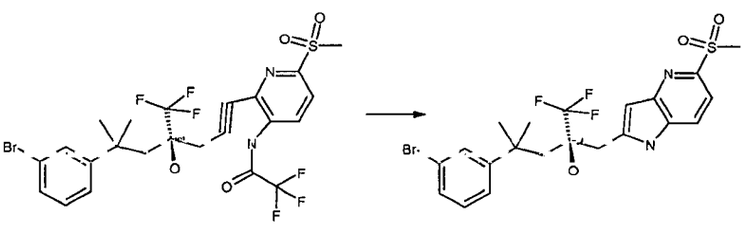
Example 19: Preparation of 2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide



To a vial was added {4-[6-(2-{[1-dimethylaminomethylidene]sulfamoyl}phenyl)-4-hydroxy-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-ynyl]-6-ethanesulfonylpyridin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (48 mg, 0.07 mmol) in 3 mL of methanol, followed by the addition of DBU (106 mg, 0.7 mmol). The reaction mixture was stirred at 70°C for 90 minutes. To the reaction was added 0.5 mL of water, and the reaction mixture was stirred at 70°C for 1.5 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography. The column was eluted with 0-5% MeOH/CH_2Cl_2 to afford 18 mg (48%) of 2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide. MS (ES^+) m/z 534 $[M+H]^+$.

The following compound was prepared analogously: 2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide.

Example 20: Preparation of (*R*)-4-(3-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol



N-{2-[(*S*)-6-(3-Bromophenyl)-4-hydroxy-6-methyl-4-trifluoromethylhept-1-ynyl]-6-methanesulfonylpyridin-3-yl}-2,2,2-trifluoroacetamide (351 mg, 0.57 mmol) was dissolved in 3.4 mL of DMSO and tetramethylguanidine (0.43 mL, 3.42 mmol) was added. The mixture

was stirred at 70°C for 7 hours. Then it was diluted with ethyl acetate, washed with saturated aqueous ammonium chloride solution, and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The mixture was purified by flash chromatography (gradient 0→8% MeOH in DCM). The product was further purified by crystallization (DCM) to give (*R*)-4-(3-bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol as a white solid (181 mg, 61%).

The following compounds were prepared analogously:

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

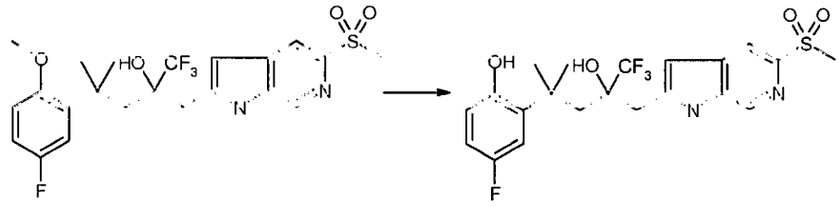
5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[(*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide; and

4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide.

Example 21: Preparation of 4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol



1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol (179 mg, 0.37 mmol) was dissolved in 10 mL of dichloromethane. 3.7 mL of a 1 M solution of boron tribromide (3.7 mmol) in dichloromethane were added. The resulting solution was stirred at normal room temperature overnight. After dropwise addition of MeOH (1 mL) at 0°C, the solvent was evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) solution. The organic phase was separated and the aqueous layer was extracted with four 10 mL portions of ethyl acetate. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed. Flash chromatography of the residue yielded 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol as a white solid.

The following compound was prepared analogously: 4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol.

Example 22: Synthesis of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide Phosphoric Acid Co-Crystal Seed Crystals

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal seed crystals used in the synthesis was initially generated from methyl isobutyl ketone (MIBK). A mixture of 10 mg (0.0194 mmol) of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide in 400 µL of methanol and 0.0194 mmol of phosphoric acid in 158.5 µL of THF was added into a vial in a SYMYX high-throughput master plate. After methanol and THF were removed from the master plate, 800 µL of MIBK was added. The MIBK mixture was stirred at 65°C for 2 hours, cooled down to room temperature in 2 hours and continued stirring at room temperature overnight. (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid crystals were produced from MIBK mixtures and used in the following synthesis procedures as seed crystals in Examples 23 and 24.

Example 23: Synthesis of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid Co-Crystal using 2-Butanone/Heptane

Approximately 15 g of acetic acid solvate form of the free base of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide (82.4 wt.% of free base, KF=0.42%) is dissolved in 90 mL of 2-butanone at 60°C. The resulting solution is polish filtered and combined with the filter rinse of 30 mL of 2-butanone to give a clear solution at 50°C. To the solution at 50°C is added approximately 3.05 g of 85 wt.% aqueous phosphoric acid (H_3PO_4, 1.05 equiv.). Approximately 20 mL to 30 mL of heptane is added to the solution slowly while the solution remains clear. Then approximately 15 mg of the (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal crystal seeds, for example, made by the process in Example 22, is added to the solution, upon which crystallization is initiated and a crystal slurry is developed within 10 to 20 minutes. To the slurry at 50°C, another 30 mL to 40 mL of heptane is slowly added over 1 hour. The slurry is then cooled linearly to 20°C over 2 hours and aged at 20°C for at least 2 hours. The batch is filtered and the wet cake washed with 1:2 (v/v) 2-butanone/heptane mixture. The solid is dried at 70°C-80°C for 15 hours to 48 hours. The dry product (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal is obtained as a white solid in 92% to 96% yield and >99.5 area% purity by HPLC. Figures 1 to 6 show physical measurements and spectral data that characterize the product obtained.

Example 24: Synthesis of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal Seed Crystals

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide phosphoric acid co-crystal seed crystals were initially generated from MIBK. A mixture of 10 mg (0.0201 mmol) of (*R*)-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide in 400 µL of methanol and 0.0201 mmol of phosphoric acid in 164.2 µL of THF was added into a vial in SYMYX high-throughput master plate. After the methanol and THF were removed

from the master plate, 800 µL of MIBK was added. The MIBK mixture was stirred at 65°C for 2 hours and cooled down to room temperature over 2 hours. The mixture was stirred at room temperature overnight. This afforded (*R*)-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide phosphoric acid co-crystal seed crystals.

Example 25: Synthesis of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal

1 g (2.01 mmol) of (*R*)-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide was dissolved in 20 mL of MIBK at 70°C followed by addition of 2.01 mmol of phosphoric acid (85 wt.% H_3PO_4 in water) at 70°C. The reaction mixture was then seeded with (*R*)-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide phosphoric acid co-crystal crystal seeds, for example, made by the process in Example 25, stirred at 70°C for 2 hours and then cooled to room temperature over 6 hours. The mixture was stirred at room temperature overnight. (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide phosphoric acid co-crystals were collected by filtration. Figures 7 to 11 show physical measurements and spectral data that characterize the product obtained.

Example 26: Synthesis of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Isonicotinamide Co-Crystal Seed Crystals

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide isonicotinamide co-crystal seed crystals were initially generated from ethanol. A mixture of 190.1 mg of (*R*)-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide (0.382 mmol) and 43.5 mg (0.356 mmol) of isonicotinamide in 4 mL of ethanol were kept at 70°C for 2 hours to give a clear solution. The mixture was allowed to cool down to 20°C over 20 hours thus affording (*R*)-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide isonicotinamide co-crystal seed crystals.

Example 27: Synthesis of (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide Isonicotinamide Co-Crystal

A mixture of 1.01 g of (*R*)-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide (2.03 mmol) and 249.1 mg (2.04 mmol) of isonicotinamide in 20 mL of ethanol was heated to 70°C to give a clear solution. The reaction mixture was cooled down to 65°C and seeded with (*R*)-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide isonicotinamide co-crystal seed crystals, for example, made by the process in Example 27. The reaction mixture was allowed to stand at 60°C for 30 minutes and then it was cooled down to 20°C over 10 hours. (*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide isonicotinamide co-crystals formed and were collected by filtration. Figures 12 to 17 show physical measurements and spectral data that characterize the product obtained.

Example 28: Synthesis of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal Seed Crystals

Approximately 200 mg of the free base of 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide was dissolved in 3 mL of 2-butanone at 70°C. To the solution at 70°C, approximately 47 mg of 85 wt.% of aqueous phosphoric acid (H_3PO_4, 1-1.05 equiv) was added. The reaction solution was then cooled down to 20°C over 14 hours. During the cooling, crystallization was initiated and developed. The seed crystals were isolated and were confirmed to be approximately 1:1 molar ratio of 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide and phosphoric acid by titration.

Example 29: Synthesis of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Phosphoric Acid Co-Crystal

Approximately 2.27 g of the free base of 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide was dissolved in 28.0 g of 2-butanone at 65°C. To the solution at 65°C, approximately 525 mg of 85 wt.% of aqueous phosphoric acid (H_3PO_4, 1-1.05 equiv) was added. After the 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide phosphoric acid co-crystal seed crystals, for example, made by the process in Example 29, were charged into the reaction, approximately 10 g of heptane was added over 4 hours. The reaction slurry was then cooled down to 15°C over 12 hours. The slurry was aged at 20°C for at least 2 hours and filtered. The solid was dried at 45°C-55°C for 24 to 48 hours. The dry solids, with the same XRPD patterns as the seed crystals, were obtained as a white powder in 85% yield. Figures 18 to 23 show physical measurements and spectral data that characterize the product obtained.

Example 30: Synthesis of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Acetic Acid Co-Crystal Seed Crystals

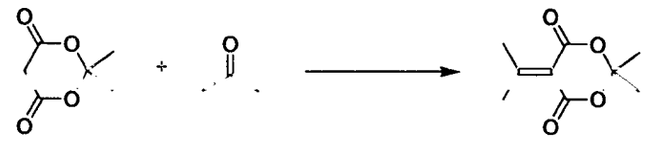
5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide acetic acid co-crystal seed crystals were generated from acetic acid solution. Approximately 200 mg of the free base of 5-fluoro-2-[(R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide was dissolved in 3 mL of acetic acid at elevated temperature. The solution was then cooled down to room temperature with stirring. Crystalline solids were generated from the solution, and a 1:1 acetic acid to 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide molar ratio was confirmed by NMR.

Example 31: Synthesis of 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide Acetic Acid Co-Crystal Using Acetic Acid/Butyl Acetate

Approximately 200 mg free base of 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide was dissolved in 3 mL of acetic acid at 70°C. To the solution at 70°C, approximately 3.0 mL of

butyl acetate was added, followed by seeding with 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide acetic acid co-crystal seed crystals, for example, made by the process in Example 31. The reaction slurry was then cooled down to 20°C over 8 hours. The slurry was aged at 20°C for at least 2 hours and filtered. The solid was dried at 45°C-55°C for 24 to 48 hours. The dry solids were obtained as a white powder in approximately 90% yield. Figures 24 to 29 show physical measurements and spectral data that characterize the product obtained.

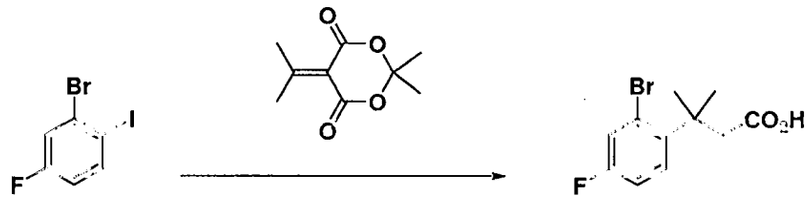
Example 32: Synthesis of (*R*)-2-(4-((5-(Ethylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)methyl)-5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-2-methylpentan-2-yl)-5-fluorobenzamide Anisole Solvate



Meldrum's acid

Meldrum's acid (100.0 g) was charged to a dry, nitrogen flushed reactor. Acetone (632.1 mL) was then charged to the reactor and the mixture was agitated for about 5 minutes at 20°C-25°C until a solution was obtained. Acetic acid (0.791 mL) was then charged to the reactor, followed by 1.215 mL of morpholine, and the solution was agitated at 20°C-25°C for about 48 hours. An aliquot (~0.2 mL) was withdrawn for analysis of the conversion, which may be monitored by either GC or ^{1}H-NMR. If the ratio of the area% of 2,2-dimethyl-5-(propan-2-ylidene)-1,3-dioxane-4,6-dione to Meldrum's acid is ≥80:20, proceed to the next step; if it is not, the batch should be aged for an additional 3 hours before repeating the check. The acetone was distilled at about 40°C and 150-200 mmHg. After approximately two-thirds of the reaction volume was distilled out, 563 mL of methylcyclohexane was charged and the distillation continued until the acetone stopped distilling over. A total of 645 mL (508 g) of distillate was collected for this run. MTBE (500 mL) was charged to the batch at 40°C and the batch was cooled to 20°C-25°C. The solution was observed to make sure a cloudy solution was obtained (no solids). If there is solid present, additional MTBE may be charged to effect dissolution. The batch was quickly washed with two 50 g portions of 5 wt.% NaOH solution (prepared from 5 g of NaOH and 95 mL of water). The MTBE was distilled out at 40°C-45°C and 150-200 mmHg. A total of 400 mL (300 g) distillate was collected for this run. As distillation proceeds, a white slurry

formed. The internal temperature was ramped to 0°C-5°C over 1 hour and then held at this temperature for at least 1 hour. The slurry was filtered, the cake was washed with two 100 mL portions of cold (~0°C-5°C) methylcyclohexane, and the solid was dried at 20°C-35°C and 25-50 mmHg for no less than 4 hours. 2,2-Dimethyl-5-(propan-2-ylidene)-1,3-dioxane-4,6-dione was obtained as a white solid (93.7 g, 70.4% yield, 96.0 wt.% purity by assay).



2-Bromo-4-fluoro-1-iodobenzene (42.2 mL) and 150 mL of THF were charged to the reactor. The batch was cooled to -30°C. Isopropyl magnesium chloride (i-PrMgCl, 162.9 mL, 2.0 M in THF) was added at a rate to maintain the temperature between -30°C to -20°C. The reaction mixture was aged at about -25°C to -20°C for 30 minutes and GC or HPLC analysis showed >40:1 area% 3-fluorobromobenzene:2-bromo-4-fluoro-1-iodobenzene. A solution of 2,2-dimethyl-5-(propan-2-ylidene)-1,3-dioxane-4,6-dione (50.0 g) in THF (75.0 mL) was added at a rate to maintain the temperature between -20°C to -10°C. The batch was aged at -15°C to -10°C for no longer than 2 hours. The reaction mixture was quenched with a solution of 35.0 mL of concentrated HCl in 120 mL of water and the temperature rose from -10°C to 20°C during the addition. DMF (150 mL) was added and a two phase mixture was obtained. The THF, residual 3-bromofluorobenzene, and other volatiles are distilled out under vacuum (100-150 mmHg) at 75°C. The batch was heated at 100°C for 16 to 20 hours and then cooled to 20°C-25°C. A solution of 25 mL of concentrated HCl in 175 mL of water was added. The batch was then seeded with 3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-3-methylbutanoic acid (~300 mg), cooled to 0°C-5°C, and held at this temperature for 2 hours. The solid was filtered, the cake washed with 100 mL of water, and the solid dried at 55±5°C under vacuum (~100 mmHg) until water content determined by Karl Fischer Method (KF) <0.20% to give 3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-3-methylbutanoic acid as a tan solid (60.5 g, 81.0% yield, 99.4 area% purity by HPLC (220 nm), KF = 0.10%).

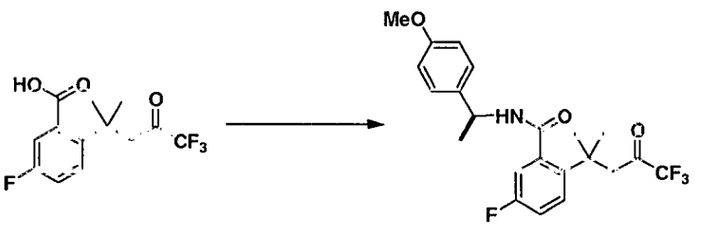


3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-3-methylbutanoic acid (100.0 g) and 400 mL of toluene was added to the reactor. Trifluoroacetic anhydride (TFAA, 151.6 mL) was then added at 25°C and the reaction mixture was cooled to 0°C-5°C. Pyridine (132.3 mL) was then added at a rate that the temperature did not exceed 35°C. The reaction mixture was then heated to 60°C-65°C and held at this temperature for 12 to 16 hours. The reaction mixture was cooled to 0°C-5°C and quenched with 400 mL of water at a rate that the temperature did not exceed 50°C. The reaction mixture was heated at 55°C for 1 to 2 hours and then cooled to 20°C-25°C. The reaction mixture was then diluted with 400 mL of heptane, agitated for 5 minutes, and the layers were allowed to settle for 10 minutes and then separated. The reaction mixture was then treated with 400 mL of water, agitated for 5 minutes, and the layers allowed to settle for 10 minutes and then separated. The organic phase was distilled to the minimum stirrable volume under vacuum (~150 mmHg) at 60°C-70°C and 600 mL of heptane was added. The dark product solution was filtered through a silica gel pad (100 g of SiO_2) and the pad rinsed with 600 mL of heptane. The light yellow filtrate was distilled under vacuum (~150 mmHg) at 60°C-70°C to the minimum stirrable volume. A concentrated solution of 1,1,1-trifluoro-4-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-methyl-2-pentanone in heptane/toluene was obtained (125.0 g, 76.6 wt.% by assay, 80.5% yield).



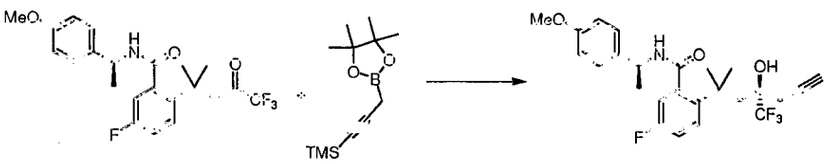
Sodium hydride (8.80 g, 60 wt.% dispersion in mineral oil) was added to the reactor under a nitrogen atmosphere, followed by 150.0 mL of THF (containing 300-500 ppm water as determined by KF) to the reactor. The slurry was cooled to an internal temperature of 0°C-5°C and a solution of 1,1,1-trifluoro-4-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-methyl-2-pentanone (109.0 g, 55.0 wt.%) in 70.0 mL of THF was added at a rate that internal temperature does not exceed 10°C. The reaction mixture was heated to 20°C-25°C over 30 minutes and set aside at 20°C-25°C for 18 hours. The reaction mixture was then cooled to 0°C-5°C and isopropylmagnesium chloride-lithium chloride complex (162.12 mL, 1.30 M in THF) was then added at a rate that the internal temperature did not exceed 20°C. 1,4-dioxane (40.0 mL) was added, the internal temperature was raised to 20°C-25°C, and the reaction mixture was set aside at 20°C-25°C for 2 to 3 hours. The reaction mixture was then cooled to an internal temperature of -15°C to -10°C. Carbon dioxide was then bubbled into the reaction mixture at a rate that the internal

temperature did not exceed 20°C and the carbon dioxide was bubbled in until at least 1.5 equivalents have been added as determined by weight. The reaction mixture was then set aside at 5°C-15°C for 30 minutes and then cooled to 0°C±5°C. A solution of 62.5 mL of concentrated HCl in 187.5 mL of water was slowly added at a rate to control the evolution of hydrogen gas and such that internal temperature did not exceed 30°C. The THF and isopropyl bromide were distilled at batch temperature of not more than 35°C and 50-100 mmHg. 150 mL of water was added to the reaction mixture and the temperature was lowered to 0°C-5°C and held at that temperature for 2 hours. The solid was filtered, the cake washed with 200 mL of water, and the solid dried under vacuum (25-100 mmHg) at 20°C-25°C for 8 to 12 hours. This provided 54.7 g of 1,1,1-trifluoro-4-(2-carboxy-4-fluorophenyl)-4-methyl-2-pentanone in 86.1 wt.% purity by assay (88% yield) and 97.2 area% purity by HPLC (220 nm) and with water content of 0.37% as determined by KF.



A reactor was charged with 1,1,1-trifluoro-4-(2-carboxy-4-fluorophenyl)-4-methyl-2-pentanone (54.7 g, 86.1 wt.%) and 250 mL of toluene and the slurry was agitated at ~150 rpm. Thionyl chloride (12.93 mL) was added to the reaction mixture, followed by dimethylacetamide (0.10 mL). The resulting slurry was heated to an internal temperature of about 55°C±5°C for at least 3 hours; on reaching 55°C, the slurry gradually became a solution. In a separate reactor *S*-1-(4-methoxyphenyl)ethylamine (26.18 mL), 37.1 mL of 2,6-lutidine, and 100.0 mL of THF were combined and cooled to 0°C-5°C. The toluene/acid chloride solution was charged to the amine/2,6-lutidine/THF solution at a rate that internal temperature did not exceed 15°C. The resulting reaction mixture was set aside at 20°C-25°C for 30 minutes and then cooled to 0°C-5°C. A solution of 50.0 mL of concentrated HCl in 200.0 mL of water was added to the reaction mixture at a rate that the internal temperature did not exceed 30°C and then the reaction mixture was agitated for 10 minutes. The layers were allowed to settle for 10 minutes and the lower aqueous phase was drained. 200.0 mL of water was then added and the reaction mixture was agitated for 10 minutes, the layers were allowed to settle for 10 minutes, and the lower aqueous phase was drained. The organic phase was distilled to the minimum stirrable

volume (~100 mL for this batch) at a jacket temperature of 50°C-65°C and ~100-150 mmHg. 300.0 mL of heptane was then added at a rate to maintain the reaction mixture at 65°C-75°C. 50.0 mL of water was added and the temperature held at 70°C-75°C for 15 to 30 minutes and then the internal temperature was decreased linearly from 70°C-75°C to about 5°C over 2 hours. The reaction mixture was set aside at about 5°C for 2 hours, then the solid was filtered, washed with 100.0 mL of heptane, and dried under vacuum (25-50 mmHg) with a nitrogen bleed at 55°C±5°C for 12 hours. This provided 5-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimethyl-3-oxobutyl)benzamide in 90% yield (61.7 g) and 99.1 area% purity by HPLC (220 nm) and with water content of 0.10% as determined by KF.



The ketone 5-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimethyl-3-oxobutyl)benzamide (153 g, 97.8 wt.%, 353 mmol) was charged to a flask under nitrogen with 300 mL of THF (267 g, ACS grade, <500 ppm water). The reaction mixture was agitated at T_{int} = 20°C to 30°C for 60 to 90 minutes to dissolve the solids. Trimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-1-ynyl)silane (93.5 wt.%, 108 g, 423 mmol) was then added to the reaction mixture and the solution was agitated for 10 to 60 minutes. *N*-Isopropyl-L-proline (98.7 wt.%, 69.08 g, 434 mmol) was then charged to a dried 2 L reactor and the system was flushed with nitrogen. 1000 mL of THF (889 g ACS grade, <500 ppm water) was then added to the reactor and the solution agitated and the batch temperature was adjusted to T_{int} = 20°C±2°C. Diethyl zinc (2.30 M solution in toluene, 184 mL, 173 g, 423 mmol) was added subsurface to the reactor at a rate to control the ethane gas evolution and to maintain T_{int} = 20°C to 35°C. The batch temperature was adjusted to T_{int} = 40°C and agitated at T_{int} = 40°C to 45°C for 3 to 4 hours to afford a homogenous solution. The batch was then cooled to T_{int} = 20 ± 2°C. The 5-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimethyl-3-oxobutyl)benzamide and trimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-1-ynyl)silane solution prepared earlier was then added at a constant rate such that the addition requires 10 to 20 hours while maintaining the batch temperature at T_{int} = 20°C±2°C. The reaction mixture was agitated for at least 2 hours at T_{int} = 20°C±2°C. Aqueous 3.0 M HCl (425 mL, 444 g) was added slowly to the reactor at a rate to control the ethane gas evolution and to maintain T_{int} = 20°C to 30°C. The biphasic solution was agitated for 60 to 90 minutes at T_{int} =

20°C to 30°C and then agitation was stopped and the layers allowed to settle. The lower aqueous layer (731.1 g, pH = 1.5) was separated. Sodium methoxide (25 wt.% in methanol, 205.6 mL, 194.3 g, 900 mmol) was charged to the reactor at a rate to maintain T_{int} = 20°C to 30°C, the T_{int} was adjusted to 30°C-34°C, and the slurry was agitated at this temperature for 60 to 90 minutes. The reaction was cooled to T_{int} = 20°C±2°C and then 255 mL of aqueous 3M HCl was added to the reactor at a rate to maintain T_{int} = 20°C-30°C. 550 mL of water was then added to the reactor and the reaction mixture was agitated for 10 minutes at T_{int} = 20°C-25°C. The pH of the aqueous layer was adjusted to 5.0 to 7.0 by the addition of 3M HCl or 2M NaOH. The biphasic solution was concentrated *in vacuo* with T_{int} no higher than 65°C and T_{jacket} no higher than 85°C to approximately 880 mL by removing 1407 g (1565 mL) of distillate. The pressure in the reactor was then increased to 1 atmosphere and 1200 mL of isopropyl acetate (IpAc, 1046 g) was added to the reactor at T_{int} = 60°C±10°C. The reaction mixture was then cooled to T_{int} = 25°C±5°C and the biphasic solution was agitated for 30 minutes this temperature. 60 mL of aqueous 3M HCl was then added to the reactor and the biphasic solution was agitated for 45 to 90 minutes at T_{int} = 25°C±5°C. Agitation was then stopped and the layers were allowed to separate. The lower aqueous layer (800.3 g, pH = 1.0) was separated. 300 mL of water was added to the reactor and the biphasic solution was agitated for 20 minutes. Agitation was then stopped and the layers were allowed to separate. The lower aqueous layer (314.1 g, pH = 2.0) was separated. The wet solution was concentrated *in vacuo* with T_{int} = 60°C to 75°C and T_{jacket} = no higher than 85°C) to 430 mL ± 28 mL by removing 815 g ± 24 g (935 ± 28 mL) of distillate. The pressure was adjusted to 1 atmosphere and the reaction mixture temperature to T_{int} = 83°C to 89°C and the solution was agitated for 30 minutes at this temperature. The reaction mixture temperature was then adjusted to 75°C. 5-Fluoro-2-((*S*)-4-hydroxy-2-methyl-4-(trifluoromethyl)hept-6-yn-2-yl)-*N*-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzamide (>95:5 dr, 375 mg) was then added as a suspension in 25 vol.% IpAc in heptane (5 mL) to the reactor. The reaction mixture was cooled to T_{int} = 60°C±5°C and agitated at this temperature for 15 minutes. The reaction mixture was then cooled to T_{int} = 20°C to 25°C over no less than 1 hour. Heptane (123.5 g, 180.6 mL) was added to the reactor over no less than 1 hour and the reaction mixture agitated for 30 minutes. A 10 mL sample was removed from the reactor and analyzed by GC to obtain the GC-FID ratio between IpAc and heptane using the following equation to determine the actual quantity of IpAc present at this point in the reaction mixture:

$$\frac{M\,(IpAc)}{M\,(Heptane)} = \frac{A\,(IpAc)\times k}{A\,(Heptane)}$$

wherein: M (IpAc) = mass of IpAc

M (Heptane) = mass of heptane

k = relative GC-FID response between IpAc to heptane

A (IpAc) = GC-FID peak area of IpAc

A (Heptane) = GC-FID peak area of heptane

Accordingly,

$$k = \frac{M\,(IpAc)\times A\,(Heptane)}{M\,(Heptane)\times A\,(IpAc)} \text{ and } M\,(IpAc) = \frac{A\,(IpAc)\times k\times M\,(Heptane)}{A\,(Heptane)}$$

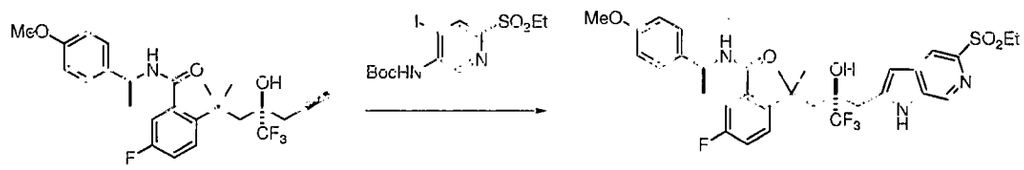
Calculate the amount of IpAc to charge to obtain 226.7 g of IpAc based on the following equation:

IpAc charge = Y = 226.72 - M (IpAc)

(a) if Y > 0: charge the calculated quantity of IpAc to the reaction (Y).
(b)if Y < 0: calculate the amount of heptane to charge based on the following equation, and charge this amount of heptane to the reactor over no less than 1 hour:

heptane charge = Z = -2.898 x Y

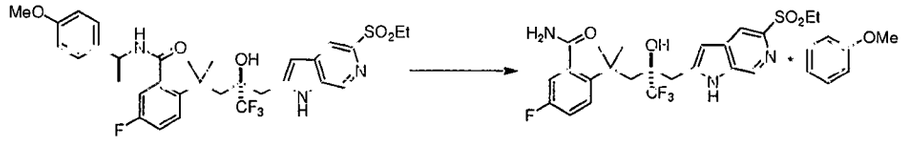
Heptane (780 mL, 534 g) was added to the reactor over no less than 1 hour at T_{int} = 20°C to 24°C and the reaction mixture was then agitated at T_{int} = 20 to 24°C for at least 10 hours. The solids were collected by filtration and the reactor was rinsed with the filtrate and the solids collected from the rinse by filtration. The solids were then washed with 15 vol.% i-PrOAc in heptane (two 125 mL portions) and dried in a vacuum oven at no higher than 55°C until <1 wt.% is lost by TGA or LOD. The product was isolated as an off-white powder (119.61 g, 97.7 wt.%, 99.3:0.7 dr).



5-Fluoro-2-((*S*)-4-hydroxy-2-methyl-4-(trifluoromethyl)hept-6-yn-2-yl)-*N*-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzamide (51.20 g, 97.6 wt.%, 107.35 mmol), *tert*-butyl 6-(ethylsulfonyl)-4-iodopyridin-3-ylcarbamate (45.00 g, 99.5 wt.%, 103.61 mmol), and DABCO (24.6 g, 214.7 mmol) were added to the reactor under a nitrogen atmosphere. 100 mL of

degassed methanol was then added and agitation initiated to obtain a white slurry. Palladium acetate (120.0 mg, 0.524 mmol) as a slurry in degassed 10 mL of MeOH was then added and the reaction was slightly exothermic. The jacket temperature was then ramped to 50°C±3°C and held there for no less than 12 hours. DBU (24.76 g, 161.03 mmol) was then added at a rate such that the internal temperature did not exceed 53°C and the reaction mixture was aged at 50°C±3°C for no less than 2 hours. 500 mL of MTBE followed by 250 mL of water was added at a rate to maintain the internal temperature between 45°C-55°C. 2-((*R*)-4-((5-(Ethylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)methyl)-5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-2-methylpentan-2-yl)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzamide seed crystals (50 mg) as a slurry in 2 mL of MTBE was then added. The jacket temperature was then ramped linearly from 50°C to 20°C-25°C over 1 hour and the reaction mixture was aged at 20°C-25°C for no less than 5 hours, but no more than 20 hours. The solid was filtered, washed with 100 mL of MTBE, and dried either on the filter or in a vacuum oven at 20°C-30°C and 50-200 mmHg until LOD ≤40% was achieved. 97.4 g of white solid was obtained with 65.0 wt.% purity (90.8% yield). To reduce the Pd level, recrystallization was carried out as follows: the 2-((*R*)-4-((5-(ethylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)methyl)-5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-2-methylpentan-2-yl)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzamide (97.4 g, 65.0 wt.%) was charged to the reactor, 600 mL of methanol was added, followed 75.0 mL of 1-methylimidazole. The reaction mixture was heated to reflux (T_{int} = 65°C-67°C; T_{jacket} 80°C) and hold at this temperature for no less than 10 minutes, or until a solution is obtained. 75.0 mL of water was added at a rate such that the internal temperature was maintained at no less than 62°C. 2-((*R*)-4-((5-(Ethylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)methyl)-5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-2-methylpentan-2-yl)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzamide seed crystals (15 mg) as a slurry in 0.5 mL of MeOH was then added. The agitator speed was adjusted to achieve good agitation of the slurry and then 115.0 mL of water was added at a rate such that the internal temperature was maintained at no less than 62°C. The reaction mixture was aged at 65°C-70°C for no less than 15 minutes, the temperature was then ramped linearly to 20°C-25°C over 1 hour, and the reaction mixture then aged at 20°C-25°C for no less than 2 hours, but not more than 18 hours. The solid was filtered, washed with two 100 mL portions of water/MeOH (60:40 v/v), and dried at 65°C-75°C and 50-200 mmHg with a nitrogen sweep until LOD ≤4.0% was achieved. 57.5 g white solid was obtained with HPLC assay purity of

95.3 wt.% and LOD 0.56% (HPLC area% = 99.3%; Pd = 14 ppm; yield for reaction and recrystallization: 78.8%).



2-((*R*)-4-((5-(ethylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)methyl)-5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-2-methylpentan-2-yl)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzamide (50.0 g, 93.5 wt.%) and 200 mL of anisole are charged to a reactor and agitation at ~150 rpm initiated to obtain an off-white slurry. 100 mL of 85% aqueous H_3PO_4 was added and the reaction mixture heated to 100°C±5°C. After 1.0 hour, the reaction was checked by HPLC after preparing a sample by adding a ~0.1 mL reaction mixture aliquot to 10 mL of MeOH. If the area% of 2-((*R*)-4-((5-(ethylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)methyl)-5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-2-methylpentan-2-yl)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzamide is <0.5%, proceed; if it is not, age another 30 minutes at 100°C±5°C and repeat the HPLC check. The reaction mixture was cooled to 65°C-70°C and 200.0 mL of water was added while maintaining the reaction mixture at 65°C-70°C. A rough slurry was obtained and 150 mL of MEK was added while maintaining the reaction mixture at 65°C-70°C. The reaction mixture became a smooth slurry, which was held at 65°C-70°C for 30 minutes, then ramped to 20°C-25°C over no less than 3 hours. The reaction mixture was then held at 20°C-25°C for 3 to 4 hours. The solid was filtered, washed with 150 mL of water and then 150 mL of a mixture of MEK/heptane (1:2 v/v), and transferred to a vacuum oven and dried at 65°C-70°C with a nitrogen sweep until KF <0.5%. (*R*)-2-(4-((5-(Ethylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)methyl)-5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-2-methylpentan-2-yl)-5-fluorobenzamide anisole solvate was obtained as a white-yellow solid (44.1 g, 92.1% yield, HPLC: 98.0 area% (220 nm)).

Other analogs or related compounds (e.g., 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide, (*R*)-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide, and (*R*)-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide) may be prepared using these procedures or their modified versions.

(20

Assessment of Biological Properties

Compounds of the invention were evaluated for binding to the steroid receptor by a fluorescence polarization competitive binding assay. Detailed descriptions for preparation of recombinant glucocorticoid receptor (GR) complex used in the assay is described in U.S. Patent Application Publication No. US 2003/0017503, filed May 20, 2002, and incorporated herein by reference in its entirety. Preparation of the tetramethyl rhodamine (TAMRA)-labeled dexamethasone probe was accomplished using a standard literature procedure (M. Pons *et al.*, J. Steroid Biochem., 1985, 22, pp. 267-273).

A. Glucocorticoid Receptor Competitive Binding Assay

Step 1. Characterization of the Fluorescent Probe

The wavelengths for maximum excitation and emission of the fluorescent probe should first be measured. An example of such a probe is rhodamine (TAMRA)-labeled dexamethasone.

The affinity of the probe for the steroid receptor was then determined in a titration experiment. The fluorescence polarization value of the probe in assay buffer was measured on an SLM-8100 fluorometer using the excitation and emission maximum values described above. Aliquots of expression vector lysate were added and fluorescence polarization was measured after each addition until no further change in polarization value was observed. Non-linear least squares regression analysis was used to calculate the dissociation constant of the probe from the polarization values obtained for lysate binding to the probe.

Step 2. Screening for Inhibitors of Probe Binding

This assay uses fluorescence polarization (FP) to quantitate the ability of test compounds to compete with tetramethyl rhodamine (TAMRA)-labeled dexamethasone for binding to a human glucocorticoid receptor (GR) complex prepared from an insect expression system. The assay buffer was: 10 mM TES, 50 mM KCl, 20 mM $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$, 1.5 mM EDTA, 0.04% w/v CHAPS, 10% v/v glycerol, 1 mM dithiothreitol, pH 7.4. Test compounds were dissolved to 1 mM in neat DMSO and then further diluted to 10x assay concentration in assay buffer supplemented with 10% v/v DMSO. Test compounds were serially diluted at 10x assay concentrations in 10% DMSO-containing buffer in 96-well polypropylene plates. Binding reaction mixtures were prepared in 96-well black Dynex microtiter plates by sequential addition

of the following assay components to each well: 15 µL of 10x test compound solution, 85 µL of GR-containing baculovirus lysate diluted 1:170 in assay buffer, and 50 µL of 15 nM TAMRA-labeled dexamethasone. Positive controls were reaction mixtures containing no test compound; negative controls (blanks) were reaction mixtures containing 0.7 µM to 2 µM dexamethasone. The binding reactions were incubated for 1 hour at room temperature and then read for fluorescence polarization in the LJL Analyst set to 550 nm excitation and 580 nm emission, with the Rhodamine 561 dichroic mirror installed. IC_{50} values were determined by iterative non-linear curve fitting of the FP signal data to a 4-parameter logistic equation.

Compounds found to bind to the glucocorticoid receptor may be evaluated for binding to the progesterone receptor (PR), estrogen receptor (ER), and mineralocorticoid receptors (MR) to evaluate the compound's selectivity for GR. The protocols for PR and MR are identical to the above GR method, with the following exceptions: PR insect cell lysate is diluted 1:7.1 and MR lysate diluted 1:9.4. PR probe is TAMRA-labeled mifepristone, used at a final concentration of 5 nM in the assay, and the negative controls (blanks) were reactions containing mifepristone at 0.7 µM to 2 µM. The ER protocol is similar to the above protocols, but uses PanVera kit receptor, fluorescein-labeled probe. The assay components are made in the same volumes as above, to produce final assay concentrations for ER of 15 nM and ES2 probe of 1 nM. In addition, the component order of addition is modified from the above assays: probe is added to the plate first, followed by receptor and test compound. The plates are read in the LJL Analyst set to 485 nm excitation and 530 nm emission, with the Fluorescein 505 dichroic mirror installed.

Compounds found to bind to the glucocorticoid receptor may be evaluated for dissociation of transactivation and transrepression by assays cited in the Background of the Invention (C.M. Bamberger and H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (suppl. 3) 6-9) or by the assays described below.

B. Glucocorticoid Receptor Cell Assays

1. Inhibition of IL-6 Production in Fibroblasts (Cell Assay for Transrepression)

Human foreskin fibroblast cells produce IL-6 in response to stimulation by proinflammatory cytokine IL-1. This inflammatory response, as measured by the production of IL-6, can be

effectively inhibited by dexamethasone, a synthetic ligand to the glucocorticoid receptor (GR). Compounds that exhibit binding to GR are evaluated for their ability to inhibit IL-6 production in human foreskin fibroblasts.

Human foreskin fibroblast cells (ATCC Cat. No. CRL-2429) are plated on 96 well plates at 5,000 cells per well the day before use, in Iscove's Modified Dulbecco's Media (GibcoBRL Life Technologies Cat. No. 12440-053) supplemented with 10% charcoal filtered FBS (Clonetech Cat. No. SH30068) and Gentamycin (GibcoBRL Life Technologies Cat. No. 15710-064). On the next day, media in the wells is replaced with fresh media. Cells are treated with IL-1 (rhIL-1α, R&D Systems Cat. No. 200-LA) to a final concentration of 1 ng/mL, and with test compounds to final concentrations of 10^{-5} M to 10^{-8} M, in a total volume of 200 µL per well. Samples are done in duplicates. Background control wells do not receive test compounds or IL-1. Positive control wells receive IL-1 only and represent maximum (or 100%) amount of IL-6 production. Plates are incubated at 37°C overnight (15 to 18 hours), and supernatants are harvested at the end of incubation. IL-6 levels in the supernatants are determined by the ELISA kits for IL-6 (MedSystems Diagnostics GmbH, Vienna, Austria, Cat. No. BMS213TEN) according to manufacture's instructions. The extent of inhibition of IL-6 by test compounds is expressed in percentage relative to positive controls. IC_{50} values of test compounds are derived by non-linear curve fitting.

Evaluation of agonist or antagonist activity of compounds binding to the glucocorticoid receptor may be determined by any of the assays.

In general, the preferred potency range in the above assays is between 0.1 nM and 10 µM, the more preferred potency range is 0.1 nM to 1 µM, and the most preferred potency range is 0.1 nM to 100 nM.

2. Modulation of MMTV-Luc Induction in HeLa Cells

Testing of compounds for agonist or antagonist activity in stimulation of MMTV-(mouse mammary tumor virus) promoter in HeLa cells.

HeLa cells were stably co-transfected with the pHHLuc-plasmid containing a fragment of the MMTV-LTR (-200 to +100 relative to the transcription start site) cloned in front of the luciferase gene (Norden, 1988) and the pcDNA3.1 plasmid (Invitrogen) constitutively expressing the resistance for the selective antibiotic GENETICIN®. Clones with best induction of the MMTV-promoter were selected and used for further experiments.

Cells were cultured overnight in DMEM medium without phenol red, supplemented with 3% CCS (charcoal treated calf serum) and then transferred to 96 well plates (15,000 cells/100 µL/well). On the next day, activation of the MMTV-promoter was stimulated by addition of test compound or dexamethasone dissolved in DMSO (final concentration 0.2%). Control cells were treated with DMSO only. After 18 hours, the cells were lysed with cell lysis reagent (Promega, Cat. No. E1531), luciferase assay reagent (Promega, Cat. No. E1501) was added and the glow luminescence was measured using a luminometer (BMG, Offenburg).

For measuring antagonist activity, the MMTV-promoter was pre-stimulated by adding dexamethasone (3 x 10^{-9} M to 3 x 10^{-8} M) shortly before the test compound was applied to the cells. The steroidal non-selective GR/PR antagonist mifepristone was used as control.

3. Inhibition of Osteocalcin Production from Osteoblast Cell Line MG-63

Human osteosarcoma MG-63 cells (ATCC, Cat. No. CRL-1427) are plated on 96 well plates at 20,000 cells per well the day before use in 200 µL media of 99% D-MEM/F-12 (Gibco-Invitrogen, Cat. No. 11039-021), supplemented with 1% penicillin and streptomycin (Gibco-Invitrogen, Cat. No. 15140-122), 10 µg/mL Vitamin C (Sigma, Cat. No. A-4544), and 1% charcoal filtered Fetal Bovine Serum (HyClone, Cat. No. SH30068.02). The next day, wells are replaced with fresh media. Cells are treated with Vitamin D (Sigma, Cat. No. D1530) to a final concentration of 10 nM, and with the test compounds in concentrations of 10^{-6} M to 10^{-9} M, in a total volume of 200 µL per well. Samples are done in duplicates. Background control wells do not receive Vitamin D or compounds. Positive control wells receive Vitamin D only, without compounds, and represent maximum (100%) amount of osteocalcin production. Plates are incubated at 37°C incubator for 48 hours and supernatants are harvested at the end of incubation. Amounts of osteocalcin in the supernatants are determined by the Glype osteocalcin ELISA kit (Zymed, Cat. No. 99-0054) according to manufacture's protocol.

Inhibition of osteocalcin by test compounds is expressed in percentage relative to positive controls. IC_{50} values of the test compounds are derived by non-lineal curve fitting.

C. Cytochrome P450 Inhibition Assay

This assay is intended to measure the IC_{50} of test compounds to inhibit the hepatic xenobiotic metabolizing enzyme CYP3A4, specifically for the substrate 7-benzyloxy-4-(trifluoromethyl)coumarin. The assay uses automated systems (Tecan or Zymark) to dispense reagents, buffers, and samples. Eight to ten concentrations (in half-log intervals) of each test compound are assayed in 200 mM K_2PO_4, 1.3 mM $NADP^+$, 3.3 mM glucose-6-phosphate, 3.3 mM $MgCl_2$, and 0.4 Units/mL glucose-6-phosphate dehydrogenase. Test samples, which were previously dissolved in acetonitrile or DMSO, are separately diluted in assay buffer. Replicate 100 mL aliquots of diluted test compound are dispensed into 96-well assay plates (Packard Optiplate), and the plates are preincubated for at least 10 minutes at 37°C. A 100 mL volume of human recombinant CYP3A4 (3.0 pmol) and substrate 7-benzyloxy-4-(trifluoromethyl)coumarin (50 mM) are then added to each test well. The reaction is incubated for 30 minutes at 37°C. A standard inhibition curve using ketoconazole is run with each assay plate. The reaction is terminated with the addition of 75 mL 80% acetonitrile/20% 0.5 M Tris base. The plate is read with a fluorescent plate reader (Tecan Spectrafluor or LJL Biosystems Analyst) at an excitation wavelength of 409 nm and an emission wavelength of 530 nm. The IC_{50} values are calculated using SAS analysis.

D. High Throughput Solubility

1. Sample preparation: To 3 mg of drug substance, add 150 µL of DMSO. Sonicate the sample for 10-20 minutes followed by vortexing. Pipette 150 µL of each sample into a 96 well plate. Pipette 150 µL of DMSO into stock plate well as a control blank, with each run at each pH. Sample concentration is between 25 (in 300 µL DMSO) and 50 mM (in 150 µL DMSO).

2. Preparation of pH 4.5 and 7.4 buffers: (a) pH 4.5 buffer: 25 mL of system solution (pION) qs to 1000 mL with DI water (pH 2.85-2.90), adjust the pH to pH 4.5 with 0.5N NaOH. (b) pH 7.4 buffer: 25 mL of system solution (pION) qs to 1000 mL with DI water (pH 2.85-2.90), adjust the pH to pH 7.4 with 0.5N NaOH.

3. Preparation of sample for incubation: (a) Solubility at pH 7.4: 3 µL of each stock sample (including DMSO control) is added to the deep well plate containing 600 µL of pH 7.4 buffer,

mixed, and incubated for 16-19 hours. The plate is sealed well during the incubation process. Final DMSO content is 0.5%. (b) Solubility at pH 4.5: 3 µL of each stock sample (including DMSO control) is added to the deep well plate containing 600 µL of pH 4.5 buffer, mixed, and incubated for 16-19 hours. The plate is sealed well during the incubation process. Final DMSO content is 0.5%. (c) Preparation of sample UV plate: At the end of the incubation period, 100 µL of sample from the deep well plate is vacuum filtered using a filter plate. Another 200 µL of the sample from the deep well plate is vacuum filtered using the same filter plate but a clean collector plate. 75 µL of the filtrate from the collector plate is transferred to a UV sample plate. 75 µL of propanol is added to this UV plate. The solution is mixed and the spectrum is read using the UV spectrophotometer. (d) Data Analysis: The spectra collected for blank, reference, and sample from 250 nm to 498 nm is analyzed using pION software. If the sample precipitates out, the solubility is reported as XX µg/mL. If there is no precipitation and the sample is soluble, solubility is reported as >YY µg/mL (YY being the initial concentration of the compound in 5 µL or 10 µL of stock sample).

E. Human Microsomal Stability

The single time point high throughput screen for human liver microsomal metabolic stability is used to measure the *in vitro* metabolism of test compounds by human liver microsomal enzymes. The data collected are analyzed to calculate a half-life ($t_{1/2}$, minutes) for test compounds. The assay is performed in 50 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4, and 2.5 mM NADPH. Test samples are dissolved in acetonitrile for a final assay concentration of 1 µM to 10 µM. Human liver microsomes are diluted in assay buffer to a final assay concentration of 1 mg protein/mL. A volume of 25 µL compound solution and 50 µL microsome suspension are added to 825 µL assay buffer. The preparation is incubated for 5 minutes in a 37°C water bath. The reaction is started by the addition of 100 µL NADPH. Volumes of 80 µL are removed from the incubation mix at times 0, 15, and 30 minutes after the start of the reaction and added to 160 µL of acetonitrile. The samples are shaken for 20 seconds and then centrifuged for 3 minutes at 3000 rpm. A 200 µL volume of the supernatant is transferred to 0.25 mm glass fiber filter plates and centrifuged for 5 minutes at 3000 rpm. Injection volumes of 10 µL are typically added to Zorbax SB C8 HPLC columns with formic acid in water or acetonitrile at a flow rate of 1.5 mL/min. Percent loss of parent compound is calculated from the area under each time point to determine the half-life.

F. hERG Assays

Compounds were tested in either of the following assays:

1. hERG binding assay

Potassium Channel HERG activity in Human recombinant HEK-293 cells. Ligand: 1.5 nM [^{3}H] Astemizole; vehicle 1% DMSO. Incubation Time/Temp: 60 min @ 25°C. Incubation Buffer: 10 mM HEPES, pH 7.4, 0.1% BSA, 5 mM KCl, 0.8 mM $MgCl_2$, 130 mM NaCl, 1 mM NaEGTA, 10 mM Glucose. Non-Specific Ligand: 10 µM Astemizole; K_D 6.8 nM; B_{max}: 6.3 pmole/mg Protein; Specific Binding: 90%; Quantitation Method: Radioligand Binding; Significance Criteria: ≥ 50% of maximum stimulation or inhibition.

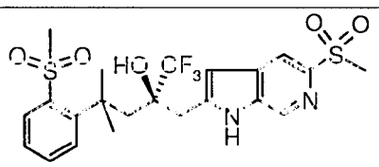
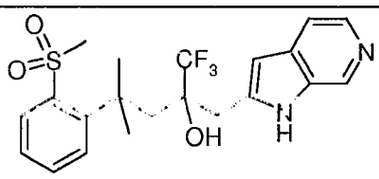
2. hERG patch clamp assay

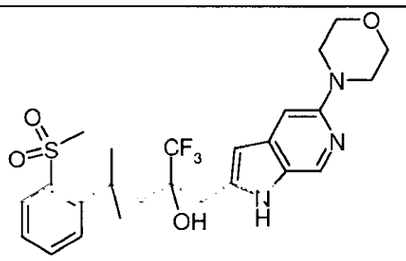
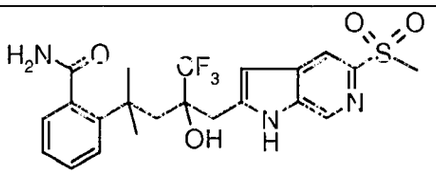
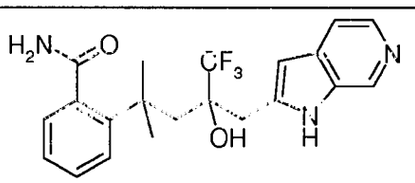
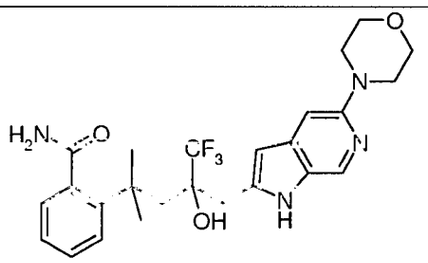
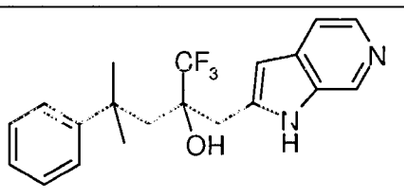
The objective of this experiment is to investigate the effects of test compounds on the HERG-mediated potassium current (IKr) in Human Embryonic Kidney 293 (HEK293) cells stably expressing the HERG-encoded (human ether-a-go-go related gene) potassium channel. Currents are recorded from HEK293 cells at room temperature (20°C-22°C), using the whole-cell patch-clamp technique. For investigating effects on the HERG potassium channel (IKr), HEK293 cells are clamped at a holding potential of 0 mV and measured using a pulse pattern with fixed amplitudes (hyperpolarization: -80 mV for 25 ms; depolarization: +40 mV for 80 ms) repeated at 10 second intervals. The experiments are performed with three to four concentrations and three different cells for each concentration. A steady state level of current is measured for at least 60 second before applying test article for 5 minutes. For evaluation of IC_{50} peak current, this is measured 1.5 ms after the step to +40 mV and the amplitude in the presence of test and control articles is recorded over 5 minutes. All compounds are dissolved in DMSO to give a 10 mM stock solution and dilutions are prepared freshly before starting the experiments. Data acquisition and analysis is performed with pClamp 8.2 for Windows (Clampex and Clampfit, Axon Instruments Inc., USA). Results are expressed as fraction of current remaining (I/I0). Concentration-response data are fit to an equation of the following form: I/I0 = 1/(1+([compound]/IC_{50})). Nonlinear least squares fits are made and using the graph pad prism software. The IC_{50} is calculated with a sigmoidal dose-response curve model.

As shown in the Table 2, an unsubstituted azaindole compound (Table 2, Compound 7), a representative of compounds disclosed in U.S. Patent No. 6,903,215, was a potent CYP inhibitor. Incorporation of an amide or a methyl sulfone moiety at the C(2) of the phenyl group (Table 2, compare Compounds 2 and 5 vs. Compound 7) did not improve the CYP profile. Additionally, substitution at the C(5) of the azaindole ring with groups such as the morpholinyl group, which was among the patterns that had been previously disclosed in U.S. Patent Application Publication No. 2005/0176706, did not significantly alter the overall CYP profile (Table 2, compare Compound 3 vs. Compound 2 and Compound 6 vs. Compound 5). In fact, these examples suggest that such substitutions are not advantageous.

However, the present invention surprisingly and unexpectedly demonstrates that substitution in the 5-position of the azaindole ring with an alkylsulfonyl group provides compounds that have significantly reduced CYP inhibition, as represented by CYP3A4 inhibition IC_{50} values (Table 2, compare Compound 1 vs. Compounds 2, 3, and 7, and Compound 4 vs. Compounds 5, 6, and 7). Therefore, the reduced CYP inhibition activity displayed by the compounds of the instant invention compared with related prior art compounds is both surprising and unexpected.

Table 2: Comparison Compounds

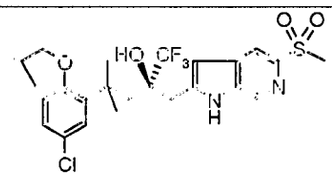
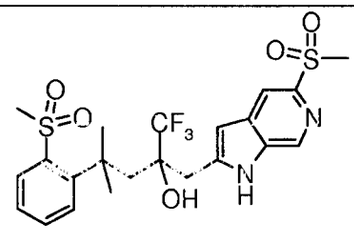
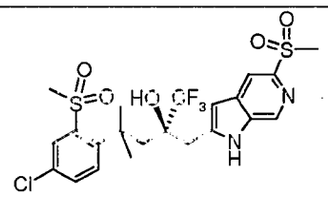
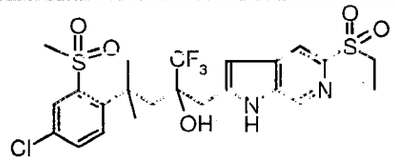
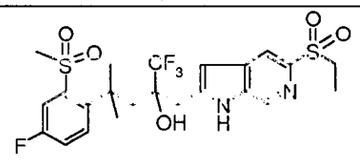
Compound No.	Structure	CYP3A4 Inhibition IC_{50} [μM]
1		>30
2		0.18

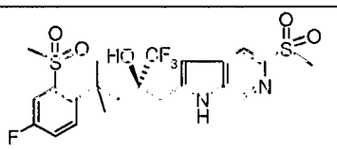
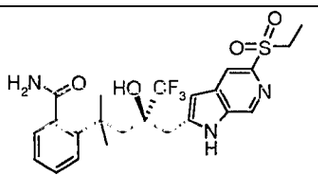
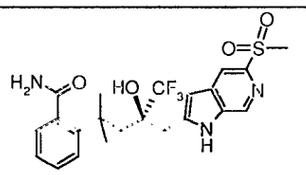
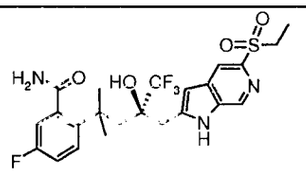
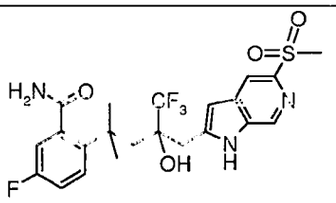
3		0.01
4		>30
5		0.51
6		2.7
7		0.9

Representative compounds of the present invention have been tested and have shown activity as modulators of the glucocorticoid receptor function in one or more of the above assays (Table 1). Additionally, compounds of the instant invention, as represented by examples in Table 3, have generally demonstrated desirable overall drug like properties, such as Cytochrome P450 inhibition that is indicative of drug-drug interaction potential (represented by CYP3A4 inhibition IC_{50} values), hERG inhibition that is indicative of QT prolongation of the heart, and

advantageous pharmacokinetic properties (represented by *in vitro* metabolic stability) and physical-chemical properties (represented by aqueous solubility).

Table 3: Additional Examples

Structure	CYP3A4 Inhibition IC_{50} [μM]	HERG IC_{50} [μM]	aqueous solubility at pH 7 [μg/mL]	human liver microsome half life [min]
	6.5	9.4	not determined	<3
	>30	>10	59	<3
	4.2	>10	40	17
	>30	>10	18	11
	>30	>30	52	7

	14	>30	>100	14
	>30	>30	>100	17
	>30	>30	17	44
	26	>30	>100	>300
	2.5	>30	>100	45

The invention also provides methods of modulating the glucocorticoid receptor function in a patient comprising administering to the patient a compound according to the invention. If the purpose of modulating the glucocorticoid receptor function in a patient is to treat a disease-state or condition, the administration preferably comprises a therapeutically or pharmaceutically effective amount of a pharmaceutically acceptable compound according to the invention. If the purpose of modulating the glucocorticoid receptor function in a patient is for a diagnostic or other purpose (e.g., to determine the patient's suitability for therapy or sensitivity to various sub-therapeutic doses of the compounds according to the invention), the administration preferably comprises an effective amount of a compound according to the invention, that is, the amount necessary to obtain the desired effect or degree of modulation.

Methods of Therapeutic Use

As pointed out above, the compounds of the invention are useful in modulating the glucocorticoid receptor function. In doing so, these compounds have therapeutic use in treating disease-states and conditions mediated by the glucocorticoid receptor function or that would benefit from modulation of the glucocorticoid receptor function.

As the compounds of the invention modulate the glucocorticoid receptor function, they have very useful anti-inflammatory and antiallergic, immune-suppressive, and anti-proliferative activity and they can be used in patients as drugs, particularly in the form of pharmaceutical compositions as set forth below, for the treatment of disease-states and conditions.

The agonist compounds according to the invention can be used in patients as drugs for the treatment of the following disease-states or indications that are accompanied by inflammatory, allergic, and/or proliferative processes:

(i) Lung diseases: chronic, obstructive lung diseases of any genesis, particularly bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD); adult respiratory distress syndrome (ARDS); bronchiectasis; bronchitis of various genesis; all forms of restrictive lung diseases, particularly allergic alveolitis; all forms of lung edema, particularly toxic lung edema; all forms of interstitial lung diseases of any genesis, e.g., radiation pneumonitis; and sarcoidosis and granulomatoses, particularly Boeck disease.

(ii) Rheumatic diseases or autoimmune diseases or joint diseases: all forms of rheumatic diseases, especially rheumatoid arthritis, acute rheumatic fever, and polymyalgia rheumatica; reactive arthritis; rheumatic soft tissue diseases; inflammatory soft tissue diseases of other genesis; arthritic symptoms in degenerative joint diseases (arthroses); traumatic arthritis; collagenoses of any genesis, e.g., systemic lupus erythematosus, scleroderma, polymyositis, dermatomyositis, Sjögren syndrome, Still disease, and Felty syndrome;

(iii) Allergic diseases: all forms of allergic reactions, e.g., angioneurotic edema, hay fever, insect bites, allergic reactions to drugs, blood derivatives, contrast agents, etc., anaphylactic shock (anaphylaxis), urticaria, angioneurotic edema, and contact dermatitis;

(iv) Vasculitis diseases: panarteritis nodosa, polyarteritis nodosa, arteritis temporalis, Wegner granulomatosis, giant cell arthritis, and erythema nodosum;

(v) Dermatological diseases: atopic dermatitis, particularly in children; psoriasis; pityriasis rubra pilaris; erythematous diseases triggered by various noxa, e.g., rays, chemicals, burns, etc.; bullous dermatoses; diseases of the lichenoid complex; pruritus (e.g., of allergic genesis); seborrheic dermatitis; rosacea; pemphigus vulgaris; erythema multiforme exudativum; balanitis; vulvitis; hair loss, such as occurs in alopecia areata; and cutaneous T cell lymphomas;

(vi) Renal diseases: nephrotic syndrome; and all types of nephritis, e.g., glomerulonephritis;

(vii) Hepatic diseases: acute liver cell disintegration; acute hepatitis of various genesis, e.g., viral, toxic, drug-induced; and chronically aggressive and/or chronically intermittent hepatitis;

(viii) Gastrointestinal diseases: inflammatory bowel diseases, e.g., regional enteritis (Crohn disease), colitis ulcerosa; gastritis; peptic ecophagitis (refluxoecophagitis); and gastroenteritis of other genesis, e.g., nontropical sprue;

(ix) Proctological diseases: anal eczema; fissures; hemorrhoids; and idiopathic proctitis;

(x) Eye diseases: allergic keratitis, uveitis, or iritis; conjunctivitis; blepharitis; neuritic nervi optici; choroiditis; and sympathetic ophthalmia;

(xi) Diseases of the ear, nose, and throat (ENT) area: allergic rhinitis or hay fever; otitis externa, e.g., caused by contact eczema, infection, etc.; and otitis media;

(xii) Neurological diseases: brain edema, particularly tumor-related brain edema; multiple sclerosis; acute encephalomyelitis; meningitis; acute spinal cord injury; stroke; and various forms of seizures, e.g., nodding spasms;

(xiii) Blood diseases: acquired hemolytic anemia; and idiopathic thrombocytopenia;

(xiv) Tumor diseases: acute lymphatic leukemia; malignant lymphoma; lymphogranulomatoses; lymphosarcoma; extensive metastases, particularly in mammary, bronchial, and prostatic carcinoma;

(xv) Endocrine diseases: endocrine ophthalmopathy; endocrine orbitopathia; thyrotoxic crisis; Thyroiditis de Quervain; Hashimoto thyroiditis; Morbus Basedow; granulomatous thyroiditis; struma lymphomatosa; and Grave disease;

(xvi) Organ and tissue transplantations and graft-versus-host diseases;

(xvii) Severe states of shock, e.g., septic shock, anaphylactic shock, and systemic inflammatory response syndrome (SIRS);

(xviii) Substitution therapy in: congenital primary adrenal insufficiency, e.g., adrenogenital syndrome; acquired primary adrenal insufficiency, e.g., Addison disease, autoimmune adrenalitis, post-infection, tumors, metastases, etc.; congenital secondary adrenal insufficiency, e.g., congenital hypopituitarism; and acquired secondary adrenal insufficiency, e.g., post-infection, tumors, metastases, etc.;

(xix) Pain of inflammatory genesis, e.g., lumbago; and

(xx) various other disease-states or conditions including type I diabetes (insulin-dependent diabetes), osteoarthritis, Guillain-Barre syndrome, restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty, Alzheimer disease, acute and chronic pain, atherosclerosis, reperfusion injury, bone resorption diseases, congestive heart failure, myocardial infarction, thermal injury, multiple organ injury secondary to trauma, acute purulent meningitis, necrotizing enterocolitis and syndromes associated with hemodialysis, leukopheresis, and granulocyte transfusion.

In addition, the compounds according to the invention can be used for the treatment of any other disease-states or conditions not mentioned above which have been treated, are treated, or will be treated with synthetic glucocorticoids (see, e.g., H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological Fundamentals, Pharmacology, and Therapeutic Guidelines], Stuttgart: Verlagsgesellschaft mbH, 1998, which is hereby incorporated by reference in its entirety). Most or all of the indications (i) through (xx) mentioned above are described in detail in H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. Furthermore, the compounds of the invention can also be used to treat disorders other than those listed above or mentioned or discussed herein, including in the Background of the Invention.

Methods of Diagnostic Use

The compounds of the invention may also be used in diagnostic applications and for commercial and other purposes as standards in competitive binding assays. In such uses, the compounds of the invention may be used in the form of the compounds themselves or they may

be modified by attaching a radioisotope, luminescence, fluorescent label or the like in order to obtain a radioisotope, luminescence, or fluorescent probe, as would be known by one of skill in the art and as outlined in Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6th Edition, R.P. Haugland (ed.), Eugene: Molecular Probes, 1996; Fluorescence and Luminescence Probes for Biological Activity, W.T. Mason (ed.), San Diego: Academic Press, 1993; Receptor-Ligand Interaction, A Practical Approach, E.C. Hulme (ed.), Oxford: IRL Press, 1992, each of which is hereby incorporated by reference in their entireties.

General Administration and Pharmaceutical Compositions

When used as pharmaceuticals, the compounds of the invention are typically administered in the form of a pharmaceutical composition. Such compositions can be prepared using procedures well known in the pharmaceutical art and comprise at least one compound of the invention. The compounds of the invention may also be administered alone or in combination with adjuvants that enhance stability of the compounds of the invention, facilitate administration of pharmaceutical compositions containing them in certain embodiments, provide increased dissolution or dispersion, increased inhibitory activity, provide adjunct therapy, and the like. The compounds according to the invention may be used on their own or in conjunction with other active substances according to the invention, optionally also in conjunction with other pharmacologically active substances. In general, the compounds of this invention are administered in a therapeutically or pharmaceutically effective amount, but may be administered in lower amounts for diagnostic or other purposes.

In particular, the compounds of the invention are useful in combination with glucocorticoids or corticosteroids. As pointed out above, standard therapy for a variety of immune and inflammatory disorders includes administration of corticosteroids, which have the ability to suppress immunologic and inflammatory responses (A.P. Truhan *et al.*, Annals of Allergy, 1989, 62, pp. 375-391; J.D. Baxter, Hospital Practice, 1992, 27, pp. 111-134; F.P. Kimberly, Curr. Opin. Rheumatol., 1992, 4, pp. 325-331; M.H. Weisman, Curr. Opin. Rheumatol., 1995, 7, pp. 183-190; W. Sterry, Arch. Dermatol. Res., 1992, 284 (Suppl.), pp. S27-S29). While therapeutically beneficial, however, the use of corticosteroids is associated with a number of side effects, ranging from mild to possibly life threatening, especially with prolonged and/or high dose steroid usage. Accordingly, methods and compositions that enable the use of a lower

effective dosage of corticosteroids (referred to as the "steroid sparing effect") would be highly desirable to avoid unwanted side effects. The compounds of the invention provide such a steroid sparing effect by achieving the desired therapeutic effect while allowing the use of lower doses and less frequent administration of glucocorticoids or corticosteroids.

In particular, the compounds of the invention are useful in combination with other drugs commonly used to treat signs and symptoms as well as causes of inflammatory or immunological indications, as well as to treat, prevent, or avoid typical drug-induced side effects. Such drugs could be used with the compounds of the invention in a fixed dose combination product or administered in separate formulations. Examples of such drugs would include small molecules used for the treatment of rheumatoid arthritis such as methotrexate, ARAVA® (leflunomide), PLAQUENIL® (hydroxychloroquine), and AZULFIDINE® (sulfasalazine); gold compounds (e.g., MYOCHRYSINE® (sodium aurothiomalate)); antibiotics (e.g., minocycline); immunosuppressive agents (e.g., cyclosporine, azathiaprine cyclosporine, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamycin), and mycophenolate mofetil); and non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), such as ibuprofen, MOBIC® (meloxicam), CELEBREX® (celecoxib). Examples of such drugs would also include biologic agents used for the treatment of rheumatoid arthritis such as anti-TNF agents, e.g., ENBREL® (etanercept), REMICADE® (infliximab), HUMIRA® (adalimumab); other cytokine or cytokine receptor antagonists, e.g., IL-1 antagonists; agents that modulate cell interaction, cell trafficking, cell adhesion, or cell signaling, e.g., abatacept (ORENCIA®); and agents that cause cell depletion, e.g., RITUXAN® (rituximab).

Administration of the compounds of the invention, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out using any of the accepted modes of administration of pharmaceutical compositions. Thus, administration can be, for example, orally, buccally (e.g., sublingually), nasally, parenterally, topically, transdermally, vaginally, or rectally, in the form of solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as, for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, or aerosols, or the like, preferably in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosages. The pharmaceutical compositions will generally include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound of the invention as

the/an active agent, and, in addition, may include other medicinal agents, pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, diluents, vehicles, or combinations thereof. Such pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or additives as well as methods of making pharmaceutical compositions for various modes or administration are well-known to those of skill in the art. The state of the art is evidenced, e.g., by Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990; each of which is incorporated herein by reference in their entireties to better describe the state of the art.

As one of skill in the art would expect, the forms of the compounds of the invention utilized in a particular pharmaceutical formulation will be selected (e.g., salts) that possess suitable physical characteristics (e.g., water solubility) that is required for the formulation to be efficacious.

Pharmaceutical compositions suitable for buccal (sub-lingual) administration include lozenges comprising a compound of the present invention in a flavored base, usually sucrose, and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the compound in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

Pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration comprise sterile aqueous preparations of a compound of the present invention. These preparations are preferably administered intravenously, although administration can also be effected by means of subcutaneous, intramuscular, or intradermal injection. Injectable pharmaceutical formulations are commonly based upon injectable sterile saline, phosphate-buffered saline, oleaginous suspensions, or other injectable carriers known in the art and are generally rendered sterile and isotonic with the blood. The injectable pharmaceutical formulations may therefore be provided as a sterile injectable solution or suspension in a nontoxic parenterally acceptable diluent or solvent, including 1,3-butanediol, water, Ringer's solution, isotonic sodium chloride solution, fixed oils such as synthetic mono- or diglycerides, fatty acids such as oleic acid, and the like.

Such injectable pharmaceutical formulations are formulated according to the known art using suitable dispersing or setting agents and suspending agents. Injectable compositions will generally contain from 0.1 to 5% w/w of a compound of the invention.

Solid dosage forms for oral administration of the compounds include capsules, tablets, pills, powders, and granules. For such oral administration, a pharmaceutically acceptable composition containing a compound(s) of the invention is formed by the incorporation of any of the normally employed excipients, such as, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, pregelatinized starch, magnesium stearate, sodium saccharine, talcum, cellulose ether derivatives, glucose, gelatin, sucrose, citrate, propyl gallate, and the like. Such solid pharmaceutical formulations may include formulations, as are well-known in the art, to provide prolonged or sustained delivery of the drug to the gastrointestinal tract by any number of mechanisms, which include, but are not limited to, pH sensitive release from the dosage form based on the changing pH of the small intestine, slow erosion of a tablet or capsule, retention in the stomach based on the physical properties of the formulation, bioadhesion of the dosage form to the mucosal lining of the intestinal tract, or enzymatic release of the active drug from the dosage form.

Liquid dosage forms for oral administration of the compounds include emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs, optionally containing pharmaceutical adjuvants in a carrier, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol and the like. These compositions can also contain additional adjuvants such as wetting, emulsifying, suspending, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Topical dosage forms of the compounds include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants, eye ointments, eye or ear drops, impregnated dressings and aerosols, and may contain appropriate conventional additives such as preservatives, solvents to assist drug penetration and emollients in ointments and creams. Topical application may be once or more than once per day depending upon the usual medical considerations. Furthermore, preferred compounds for the present invention can be administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles. The formulations may also contain compatible conventional carriers, such as cream or ointment bases and ethanol or oleyl alcohol

for lotions. Such carriers may be present as from about 1% up to about 98% of the formulation, more usually they will form up to about 80% of the formulation.

Transdermal administration is also possible. Pharmaceutical compositions suitable for transdermal administration can be presented as discrete patches adapted to remain in intimate contact with the epidermis of the recipient for a prolonged period of time. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen. Such patches suitably contain a compound of the invention in an optionally buffered, aqueous solution, dissolved and/or dispersed in an adhesive, or dispersed in a polymer. A suitable concentration of the active compound is about 1% to 35%, preferably about 3% to 15%.

For administration by inhalation, the compounds of the invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray from a pump spray device not requiring a propellant gas or from a pressurized pack or a nebulizer with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, tetrafluoroethane, heptafluoropropane, carbon dioxide, or other suitable gas. In any case, the aerosol spray dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount so that the resulting metered dose inhaler (MDI) is used to administer the compounds of the invention in a reproducible and controlled way. Such inhaler, nebulizer, or atomizer devices are known in the prior art, for example, in PCT International Publication Nos. WO 97/12687 (particularly Figure 6 thereof, which is the basis for the commercial RESPIMAT® nebulizer); WO 94/07607; WO 97/12683; and WO 97/20590, to which reference is hereby made and each of which is incorporated herein by reference in their entireties.

Rectal administration can be effected utilizing unit dose suppositories in which the compound is admixed with low-melting water-soluble or insoluble solids such as fats, cocoa butter, glycerinated gelatin, hydrogenated vegetable oils, mixtures of polyethylene glycols of various molecular weights, or fatty acid esters of polyethylene glycols, or the like. The active compound is usually a minor component, often from about 0.05 to 10% by weight, with the remainder being the base component.

In all of the above pharmaceutical compositions, the compounds of the invention are formulated with an acceptable carrier or excipient. The carriers or excipients used must, of course, be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and must not be deleterious to the patient. The carrier or excipient can be a solid or a liquid, or both, and is preferably formulated with the compound of the invention as a unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compound. Such carriers or excipients include inert fillers or diluents, binders, lubricants, disintegrating agents, solution retardants, resorption accelerators, absorption agents, and coloring agents. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or β-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. Lubricants include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrators include starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum, and the like.

Generally, a therapeutically effective daily dose is from about 0.001 mg to about 15 mg/kg of body weight per day of a compound of the invention; preferably, from about 0.1 mg to about 10 mg/kg of body weight per day; and most preferably, from about 0.1 mg to about 1.5 mg/kg of body weight per day. For example, for administration to a 70 kg person, the dosage range would be from about 0.07 mg to about 1050 mg per day of a compound of the invention, preferably from about 7.0 mg to about 700 mg per day, and most preferably from about 7.0 mg to about 105 mg per day. Some degree of routine dose optimization may be required to determine an optimal dosing level and pattern.

Pharmaceutically acceptable carriers and excipients encompass all the foregoing additives and the like.

Examples of Pharmaceutical Formulations

A. TABLETS	
Component	Amount per tablet (mg)
active substance	100
lactose	140
corn starch	240
polyvinylpyrrolidone	15
magnesium stearate	5
TOTAL	500

The finely ground active substance, lactose, and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

B. TABLETS	
Component	Amount per tablet (mg)
active substance	80
lactose	55
corn starch	190
polyvinylpyrrolidone	15
magnesium stearate	2
microcrystalline cellulose	35
sodium-carboxymethyl starch	23
TOTAL	400

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose, and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodium-

carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

C. COATED TABLETS	
Component	Amount per tablet (mg)
active substance	5
lactose	30
corn starch	41.5
polyvinylpyrrolidone	3
magnesium stearate	0.5
TOTAL	90

The active substance, corn starch, lactose, and polyvinylpyrrolidone are thoroughly mixed and moistened with water. The moist mass is pushed through a screen with a 1 mm mesh size, dried at about 45°C and the granules are then passed through the same screen. After the magnesium stearate has been mixed in, convex tablet cores with a diameter of 6 mm are compressed in a tablet-making machine. The tablet cores thus produced are coated in known manner with a covering consisting essentially of sugar and talc. The finished coated tablets are polished with wax.

D. CAPSULES	
Component	Amount per capsule (mg)
active substance	50
corn starch	268.5
magnesium stearate	1.5
TOTAL	320

The substance and corn starch are mixed and moistened with water. The moist mass is screened and dried. The dry granules are screened and mixed with magnesium stearate. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

E. AMPOULE SOLUTION	
Component	Amount per ampoule
active substance	50 mg
sodium chloride	50 mg
water for inj.	5 mL

The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilized and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg, and 50 mg of active substance.

F. SUPPOSITORIES	
Component	Amount per suppository (mg)
active substance	50
solid fat	1650
TOTAL	1700

The hard fat is melted. At 40°C, the ground active substance is homogeneously dispersed therein. The mixture is cooled to 38°C and poured into slightly chilled suppository molds.

G. METERING AEROSOL	
Component	Amount
active substance	0.005
sorbitan trioleate	0.1
monofluorotrichloromethane and difluorodichloromethane (2:3)	to 100

The suspension is transferred into a conventional aerosol container with a metering valve. Preferably, 50 µL of suspension are delivered per spray. The active substance may also be metered in higher doses if desired (e.g., 0.02% by weight).

H. POWDER FOR INHALATION	
Component	Amount
active substance	1.0 mg
lactose monohydrate	to 25 mg

I. POWDER FOR INHALATION	
Component	Amount
active substance	2.0 mg
lactose monohydrate	to 25 mg

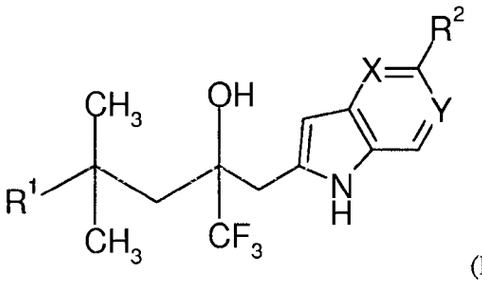
J. POWDER FOR INHALATION	
Component	Amount
active substance	1.0 mg
lactose monohydrate	to 5 mg

K. POWDER FOR INHALATION	
Component	Amount
active substance	2.0 mg
lactose monohydrate	to 5 mg

In Examples H, I, J, and K, the powder for inhalation is produced in the usual way by mixing the individual ingredients together.

We Claim:

1. A compound of Formula (I)



(I)

wherein:

R^1 is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C_1-C_5 alkyl, aminocarbonyl, C_1-C_5 alkylaminocarbonyl, C_1-C_5 dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C_1-C_5 alkylaminosulfonyl, C_1-C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH or N; and

Y is CH or N,

wherein X and Y are not both CH,

or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

2. The compound of Formula (I) according to claim 1, wherein:

R^1 is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C_1-C_5 alkyl, aminocarbonyl, C_1-C_5 alkylaminocarbonyl, C_1-C_5 dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C_1-C_5 alkylaminosulfonyl, C_1-C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

3. The compound of Formula (I) according to claim 1, wherein:

R^1 is an aryl group, optionally substituted with one, two, or three substituent groups independently selected from C_1, C_2, or C_3 alkyl, aminocarbonyl, halogen, and C_1, C_2, or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1, C_2, or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

4. The compound of Formula (I) according to claim 1, wherein:

R^1 is a phenyl group, optionally substituted with one or two substituent groups independently selected from aminocarbonyl, methyl, fluoro, chloro, bromo, and C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1, C_2, or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

5. The compound of Formula (I) according to claim 1, wherein:

R^1 is a phenyl group, optionally substituted with one or two substituent groups independently selected from aminocarbonyl, methyl, fluoro, chloro, bromo, and C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

6. The compound of Formula (I) according to claim 1, selected from:

(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(2-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Benzo[*b*]thiophen-7-yl-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-methylbenzamide;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1 λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-*yl*)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Methyl-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide;

5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol;

5-Chloro-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Chloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfinyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol;

4-(2-Bromo-5-fluorophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

(*R*)-4-(3-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[(*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide; and

5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(2-methanesulfonyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

7. The compound of Formula (I) according to claim 6, selected from:

(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(5-Chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(2-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Benzo[*b*]thiophen-7-yl-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-methylbenzamide;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]thiophen-7-yl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Methyl-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide;

5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[5-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]butyl}benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-4-methyl-2-[5-(propane-1-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl]pentan-2-ol;

4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol;

5-Chloro-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Chloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfinyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]phenol; and

4-(2-Bromo-5-fluorophenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

8. The compound of Formula (I) according to claim 7, selected from:

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(5-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-1,1,1-trifluoro-2-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4-methylpentan-2-ol;

4-(4-Chloro-2-methanesulfonylphenyl)-2-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-ol;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-methanesulfonylphenyl)-4-methylpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

5-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-methylbenzamide;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzenesulfonamide;

4-Methyl-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Chloro-2-[3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide; and

5-Chloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

9. The compound of Formula (I) according to claim 8, selected from:

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide;

5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide; and

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide.

10. The compound of Formula (I) according to claim 8, selected from:

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal;

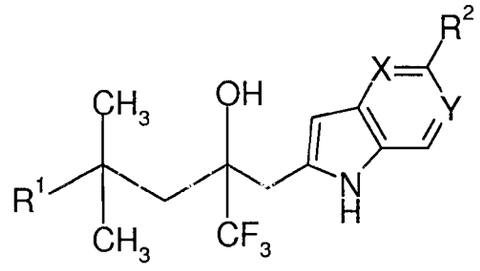
(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide phosphoric acid co-crystal;

(*R*)-2-[3-(5-Ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]benzamide isonicotinamide co-crystal;

5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide phosphoric acid co-crystal; and

5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(5-methanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-1,1-dimethylbutyl]benzamide acetic acid co-crystal.

11. A product resulting from the reaction of a compound of Formula (I)



(I)

wherein:

R^1 is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C_1-C_5 alkyl, aminocarbonyl, C_1-C_5 alkylaminocarbonyl, C_1-C_5 dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C_1-C_5 alkylaminosulfonyl, C_1-C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1-C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH or N; and

Y is CH or N,

wherein X and Y are not both CH,

or a tautomer or optical isomer thereof, with a suitable acid.

12. The compound according to claim 11, wherein the suitable acid is hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, sulfamic acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids such as acetic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, adipic acid, alginic acid, ascorbic acid, aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, butyric acid, camphoric acid, camphorsulfonic acid, cinnamic acid, citric acid, digluconic acid, ethanesulfonic acid, glutamic acid, glycolic acid, glycerophosphoric acid, hemisulfic acid, heptanoic acid, hexanoic acid, formic acid, fumaric acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid (isethionic acid), lactic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, mesitylenesulfonic acid, methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, nicotinic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, oxalic acid, pamoic acid, pectinic acid, phenylacetic acid, 3-phenylpropionic acid, picric acid, pivalic acid, propionic acid, pyruvic acid, pyruvic acid, salicylic acid, stearic acid, succinic acid, sulfanilic acid, tartaric acid, *p*-toluenesulfonic acid, or undecanoic acid.

13. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound according to one of claims 1 to 12, or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

14. Use of a compound according to one of claims 1 to 12, or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition modulating the glucocorticoid receptor function in a patient.

15. Use of a compound according to one of claims 1 to 12, or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition to treat a disease-state or condition mediated by the glucocorticoid receptor function in a patient in need of such treatment.

16. Use of a compound according to one of claims 1 to 12, or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition to treat a disease-state or condition selected from: type II diabetes, obesity, cardiovascular diseases, hypertension, arteriosclerosis, neurological diseases, adrenal and pituitary tumors, and glaucoma, in a patient in need of such treatment.

17. Use of a compound according to one of claims 1 to 12, or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition to treat a disease characterized by inflammatory, allergic, or proliferative processes, in a patient in need of such treatment.

18. The use according to claim 17, wherein the disease is selected from: (i) lung diseases; (ii) rheumatic diseases/autoimmune diseases/joint diseases; (iii) allergic diseases; (iv) vasculitis diseases; (v) dermatological diseases; (vi) renal diseases; (vii) hepatic diseases; (viii) gastrointestinal diseases; (ix) proctological diseases; (x) eye diseases; (xi) diseases of the ear, nose, and throat (ENT) area; (xii) neurological diseases; (xiii) blood diseases; (xiv) tumor diseases; (xv) endocrine diseases; (xvi) organ and tissue transplantations and graft-versus-host diseases; (xvii) severe states of shock; (xviii) substitution therapy; and (xix) pain of inflammatory genesis.

19. Use of a compound according to one of claims 1 to 12, or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof and a pharmaceutically acceptable glucocorticoid for the preparation of a pharmaceutical composition to treat a disease-state or condition mediated by the glucocorticoid receptor function in a patient in need of such treatment.

20. A method of making (6-ethanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester, the method comprising:

(a) reacting 5-nitro-2-chloropyridine with sodium ethanethiolate to obtain 2-ethylsulfanyl-5-nitropyridine;

(b) hydrogenating the 2-ethylsulfanyl-5-nitropyridine to obtain 6-ethylsulfanylpyridin-3-ylamine;

(c) reacting the 6-ethylsulfanylpyridin-3-ylamine with di-*tert*-butyl dicarbonate to obtain (6-ethylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester;

(d) adding *n*-butyllithium dropwise to a solution of the (6-ethylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine in a suitable solvent;

(e) adding iodine in a suitable solvent dropwise to the solution of step (d) followed by workup to obtain (6-ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester; and

(f) combining the (6-ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester, $NaIO_4$, and ruthenium (III) chloride in a suitable solvent, followed by stirring and workup to obtain (6-ethanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

21. (6-Ethylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

22. (6-Ethylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

23. A method of making (6-methanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester, the method comprising:

(a) reacting 5-nitro-2-chloropyridine with sodium methanethiolate to obtain 2-methylsulfanyl-5-nitropyridine;

(b) hydrogenating the 2-methylsulfanyl-5-nitropyridine to obtain 6-methylsulfanylpyridin-3-ylamine;

(c) reacting the 6-methylsulfanylpyridin-3-ylamine with di-*tert*-butyl dicarbonate to obtain (6-methylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester;

(d) adding *n*-butyllithium dropwise to a solution of the (6-methylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine in a suitable solvent;

(e) adding iodine in a suitable solvent dropwise to the solution of step (d) followed by workup to obtain (6-methylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester; and

(f) combining the (6-methylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester, $NaIO_4$, and ruthenium (III) chloride in a suitable solvent, followed by stirring and workup to obtain (6-methanesulfonyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

24. (6-Methylsulfanylpyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

25. (6-Methylsulfanyl-4-iodopyridin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

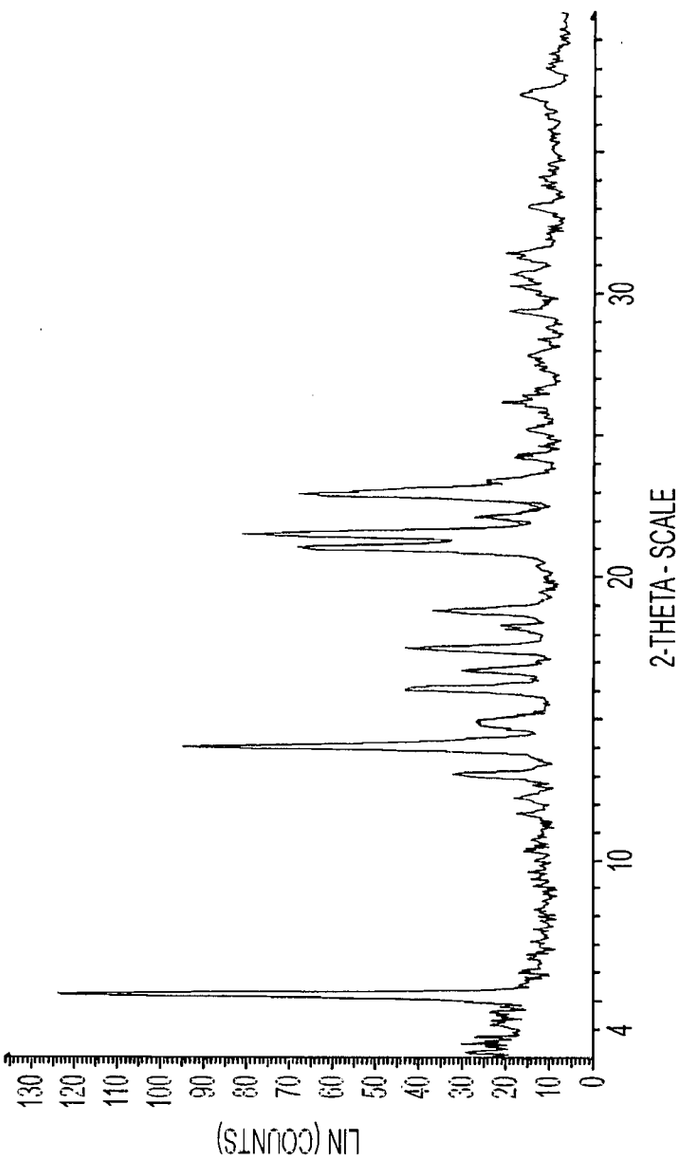

LIN (COUNTS)
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4
10
20
30
2-THETA - SCALE

FIG. 1

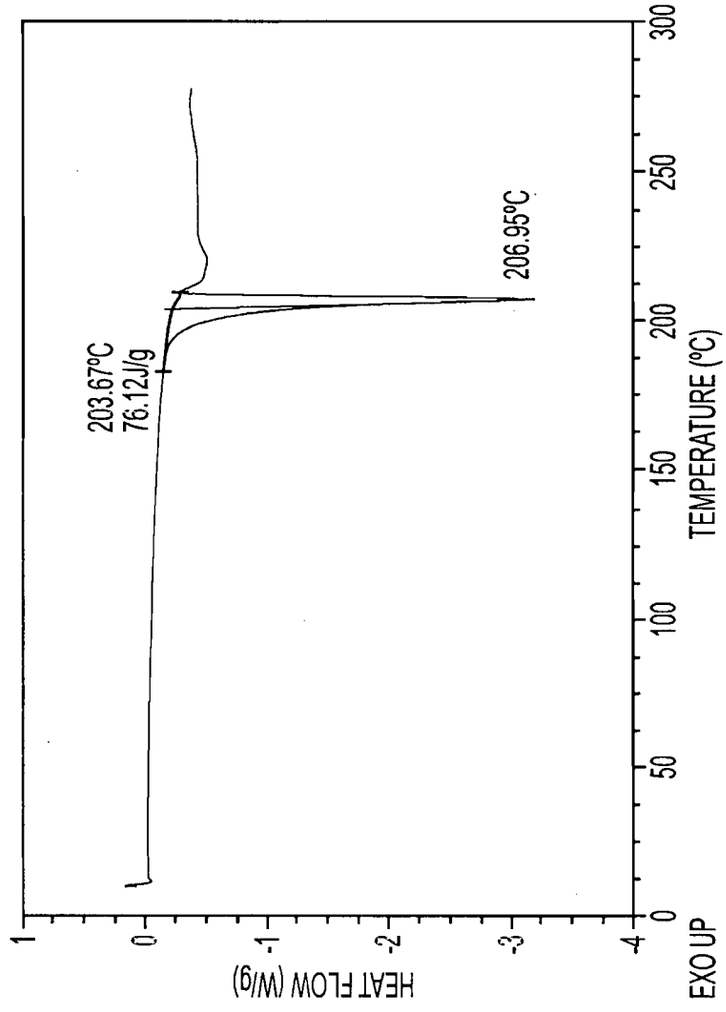

203.67°C
76.12J/g
206.95°C
HEAT FLOW (W/g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 2

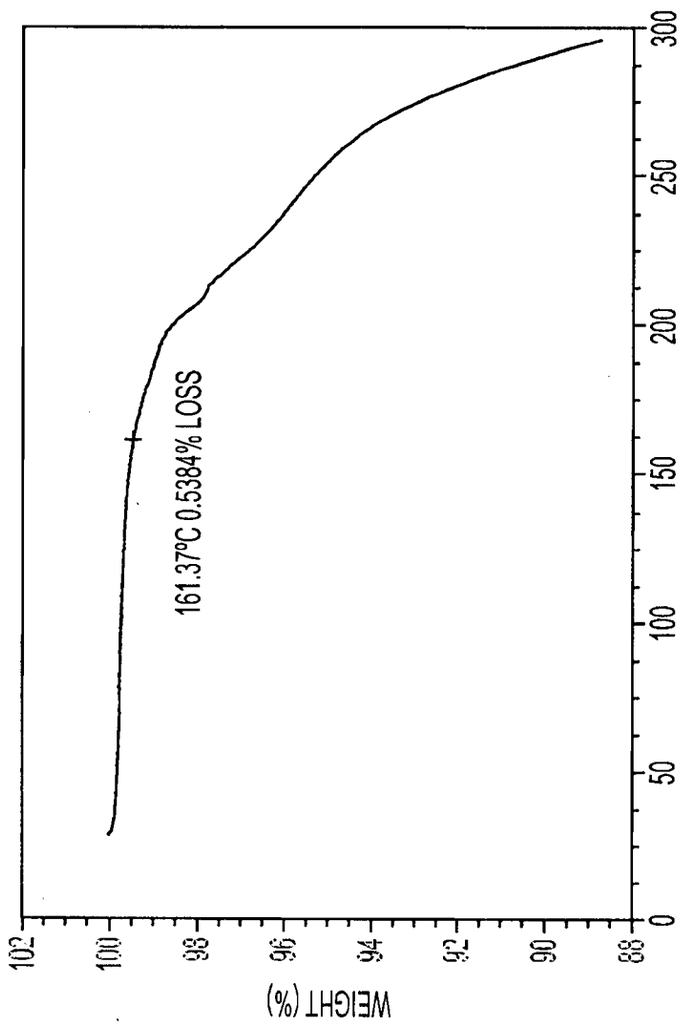

161.37°C 0.5384% LOSS
WEIGHT (%)
TEMPERATURE (°C)
102
100
98
96
94
92
90
88
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 3

166

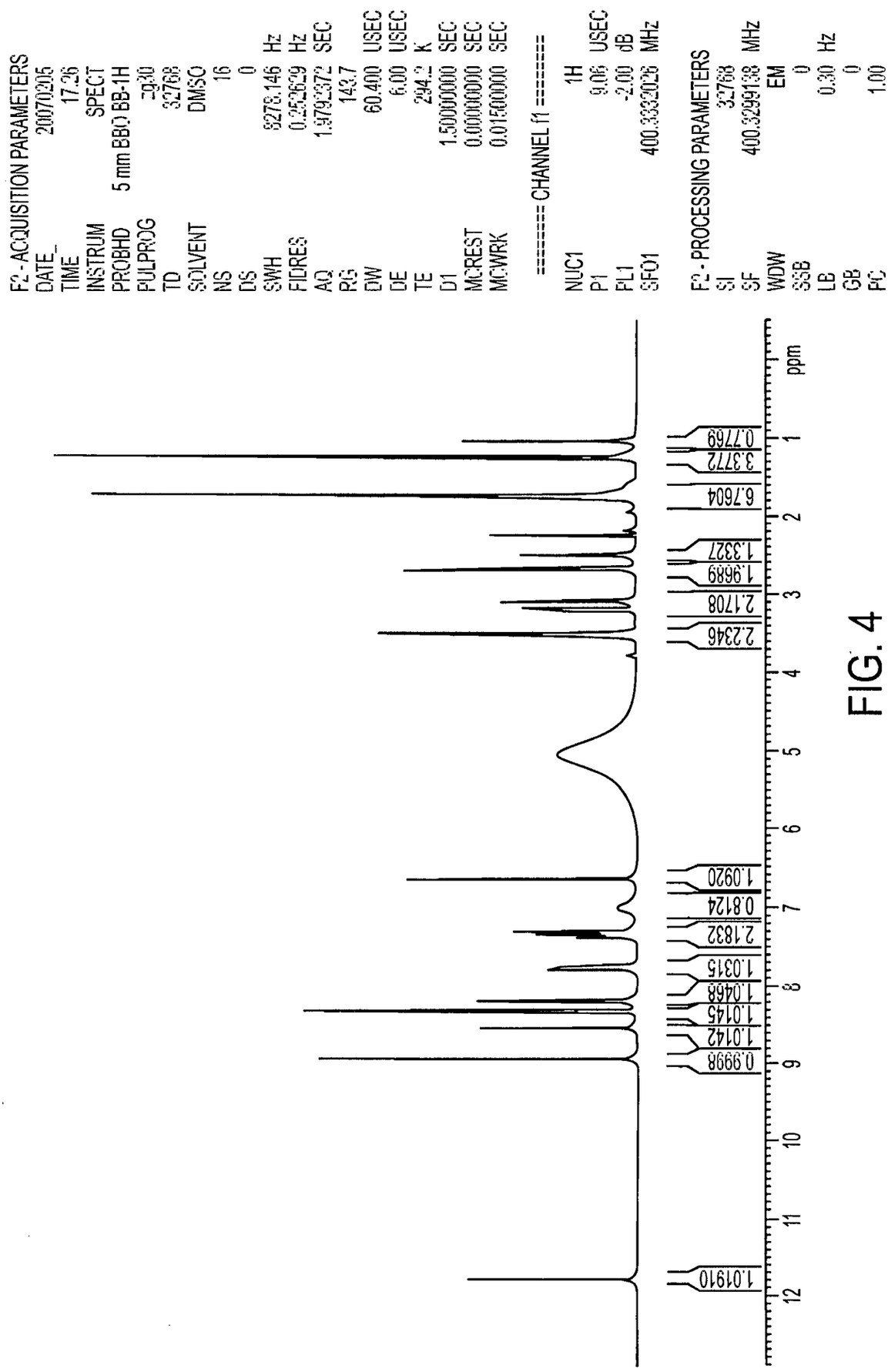
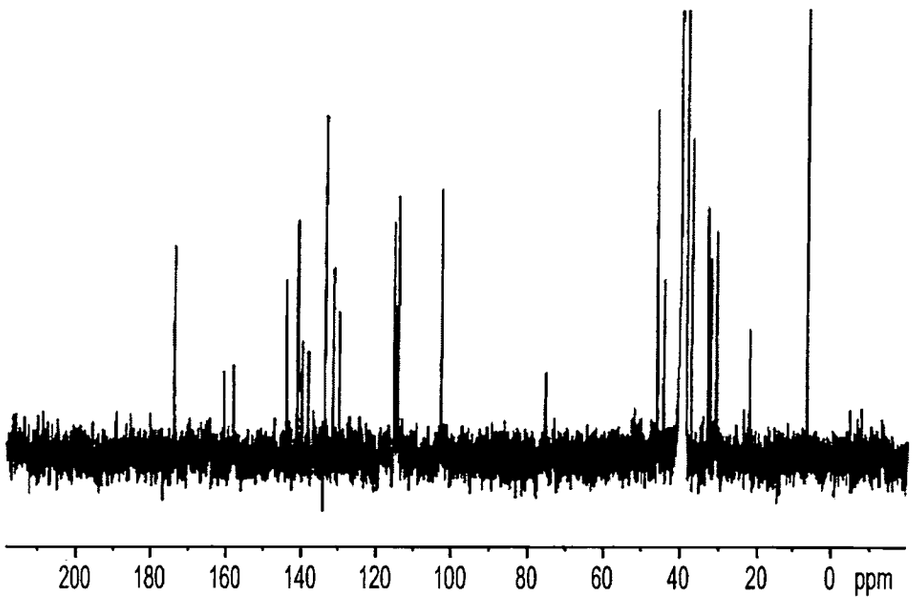

F2 - ACQUISITION PARAMETERS
DATE_ 20070205
TIME 17.26
INSTRUM SPECT
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 SEC
RG 143.7
DW 60.400 USEC
DE 6.00 USEC
TE 294.2 K
D1 1.50000000 SEC
MCREST 0.00000000 SEC
MCWRK 0.01500000 SEC
======= CHANNEL f1 =======
NUC1 1H
P1 9.06 USEC
PL1 -2.00 dB
SFO1 400.3332026 MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS
SI 32768
SF 400.3299138 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
0.7769
3.3772
6.7604
1.3327
1.9889
2.1708
2.2346
1.0920
0.8124
2.1832
1.0315
1.0468
1.0145
1.0142
0.9998
1.0191
ppm

FIG. 4



F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20070207	
TIME	22.38	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zgpg30	
TD	65536	
SOLVENT	DMSO	
NS	4096	
DS	4	
SWH	23980.814	Hz
FIDRES	0.365918	Hz
AQ	1.3664756	SEC
RG	14596.5	
DW	20.850	USEC
DE	6.00	USEC
TE	294.2	K
D1	0.50000000	SEC
d11	0.03000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	13C	
P1	8.10	USEC
PL1	-3.00	dB
SFO1	100.6731249	MHz
======== CHANNEL f2 ========		
CPDPRG2	WALTZ16	
NUC2	1H	
PCPD2	100.00	USEC
PL2	-2.00	dB
PL12	18.86	dB
PL13	18.86	dB
SFO2	400.3316013	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	32768	
SF	100.6631093	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	3.00	Hz
GB	0	
PC	1.40	

FIG. 5

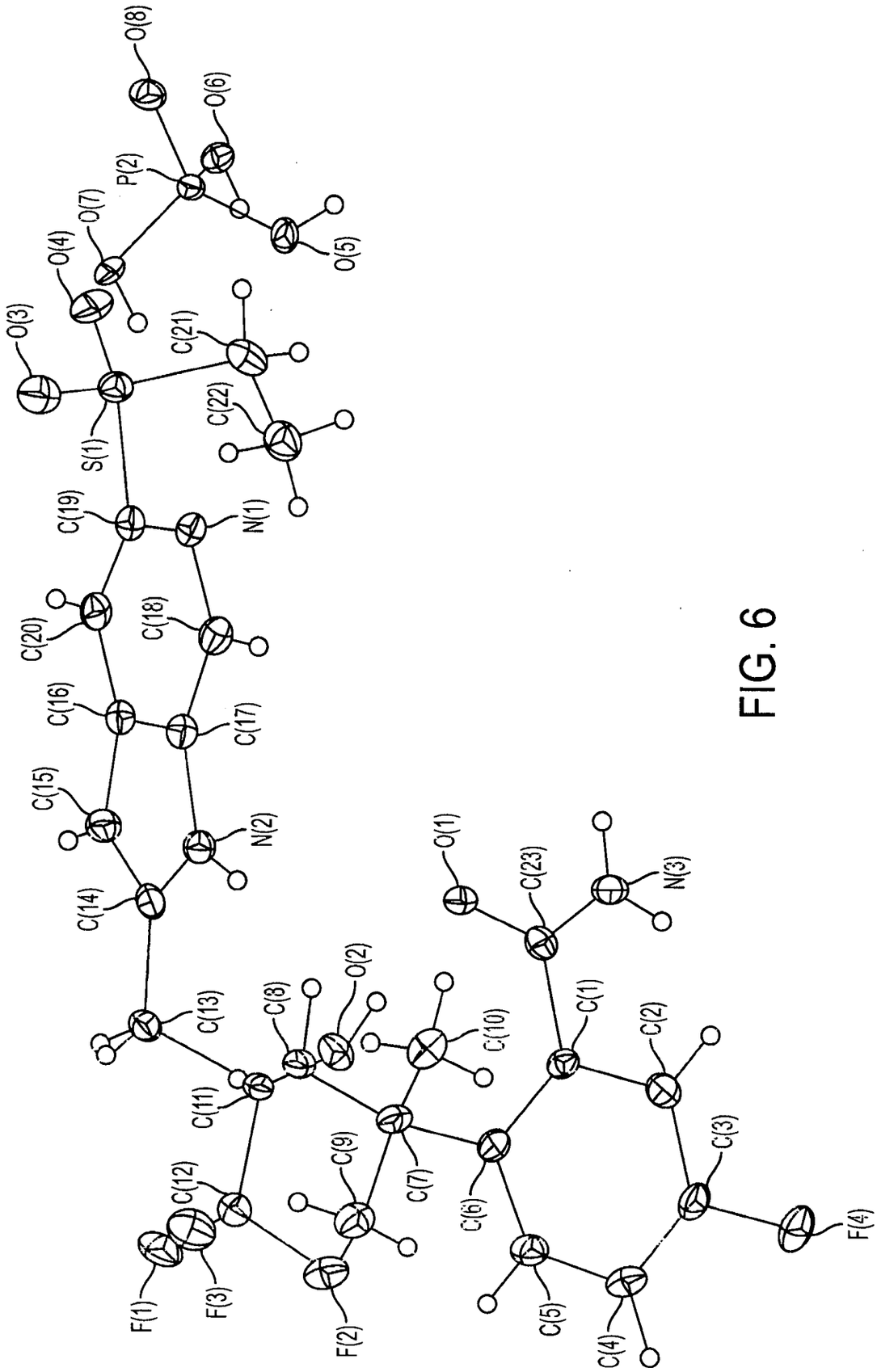

O(8)
O(6)
P(2)
O(7)
O(4)
O(5)
O(3)
C(21)
C(22)
S(1)
C(19)
N(1)
C(20)
C(18)
C(16)
C(17)
C(15)
N(2)
C(14)
C(13)
C(8)
O(2)
C(10)
C(11)
C(12)
C(9)
C(7)
F(1)
F(3)
F(2)
O(1)
C(23)
N(3)
C(1)
C(2)
C(6)
C(3)
F(4)
C(5)
C(4)

FIG. 6

(89)

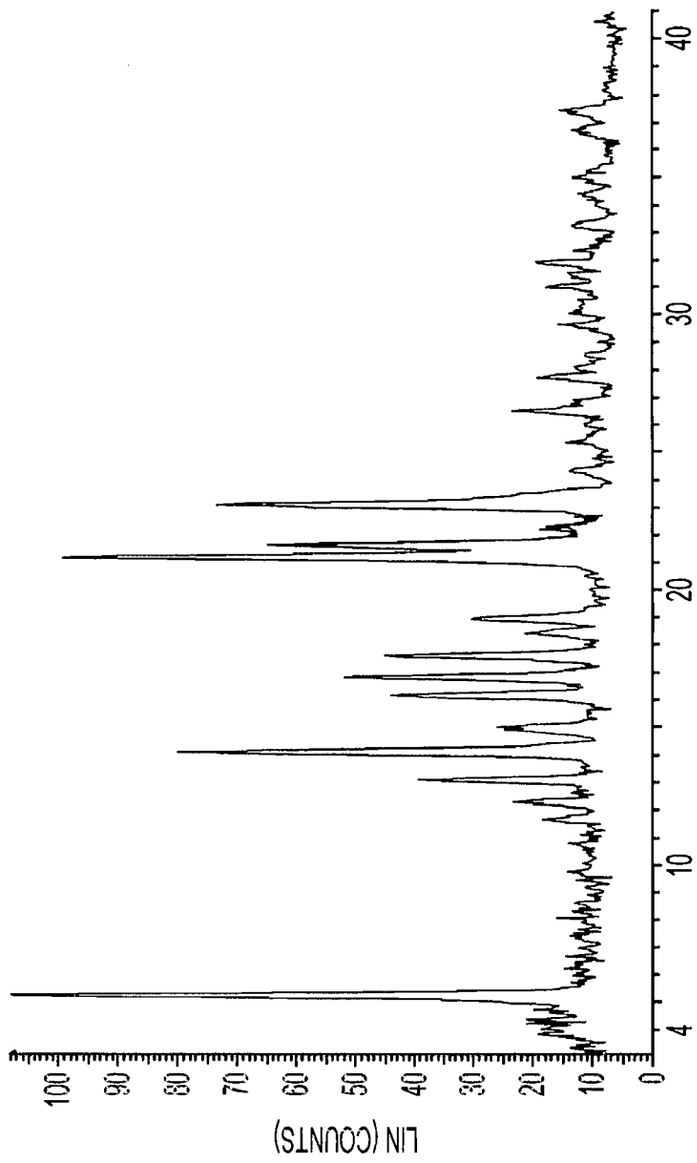

LIN (COUNTS)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
4
10
20
30
40
2-THETA - SCALE

FIG. 7

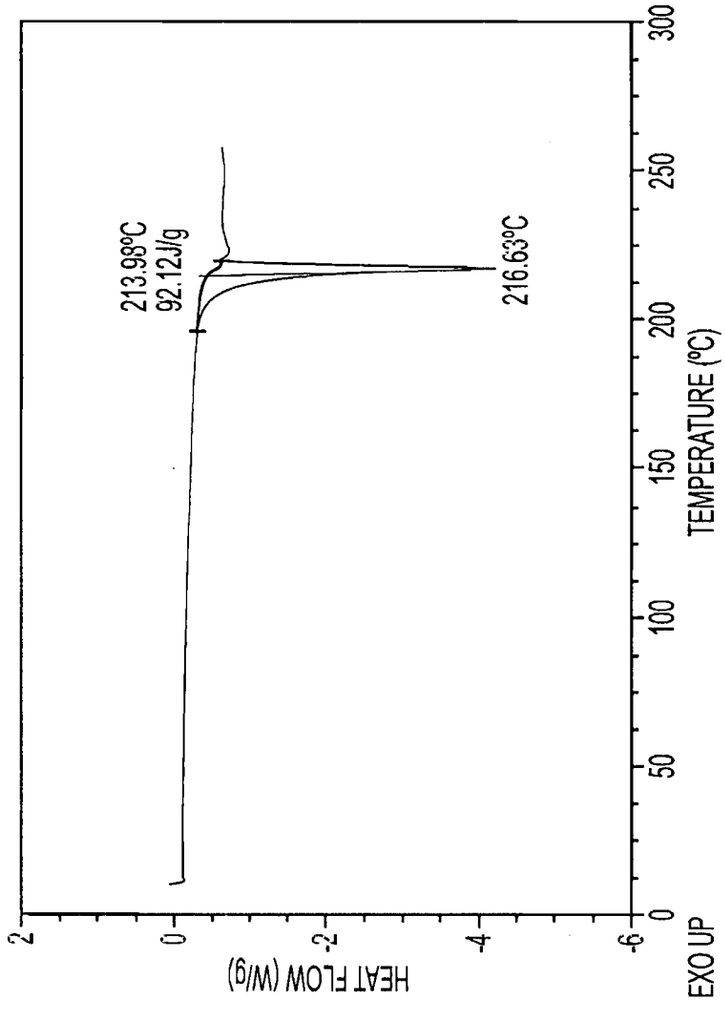

213.98°C
92.12J/g
216.63°C
HEAT FLOW (W/g)
2
0
-2
-4
-6
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)

FIG. 8

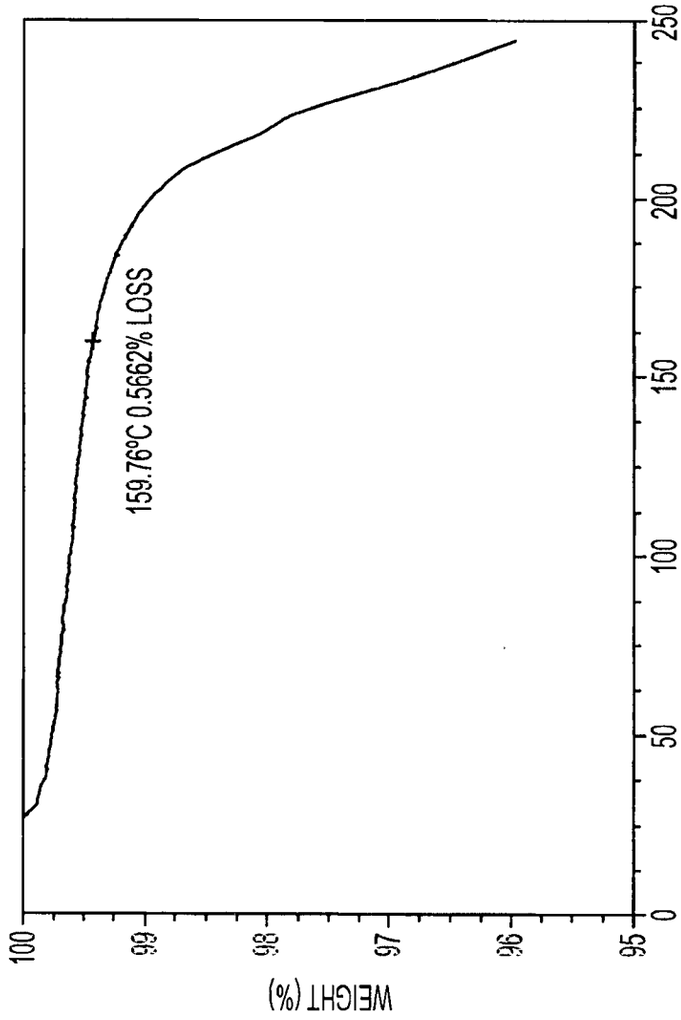

159.76°C 0.5662% LOSS
WEIGHT (%)
100
99
98
97
96
95
0
50
100
150
200
250
TEMPERATURE (°C)

FIG. 9

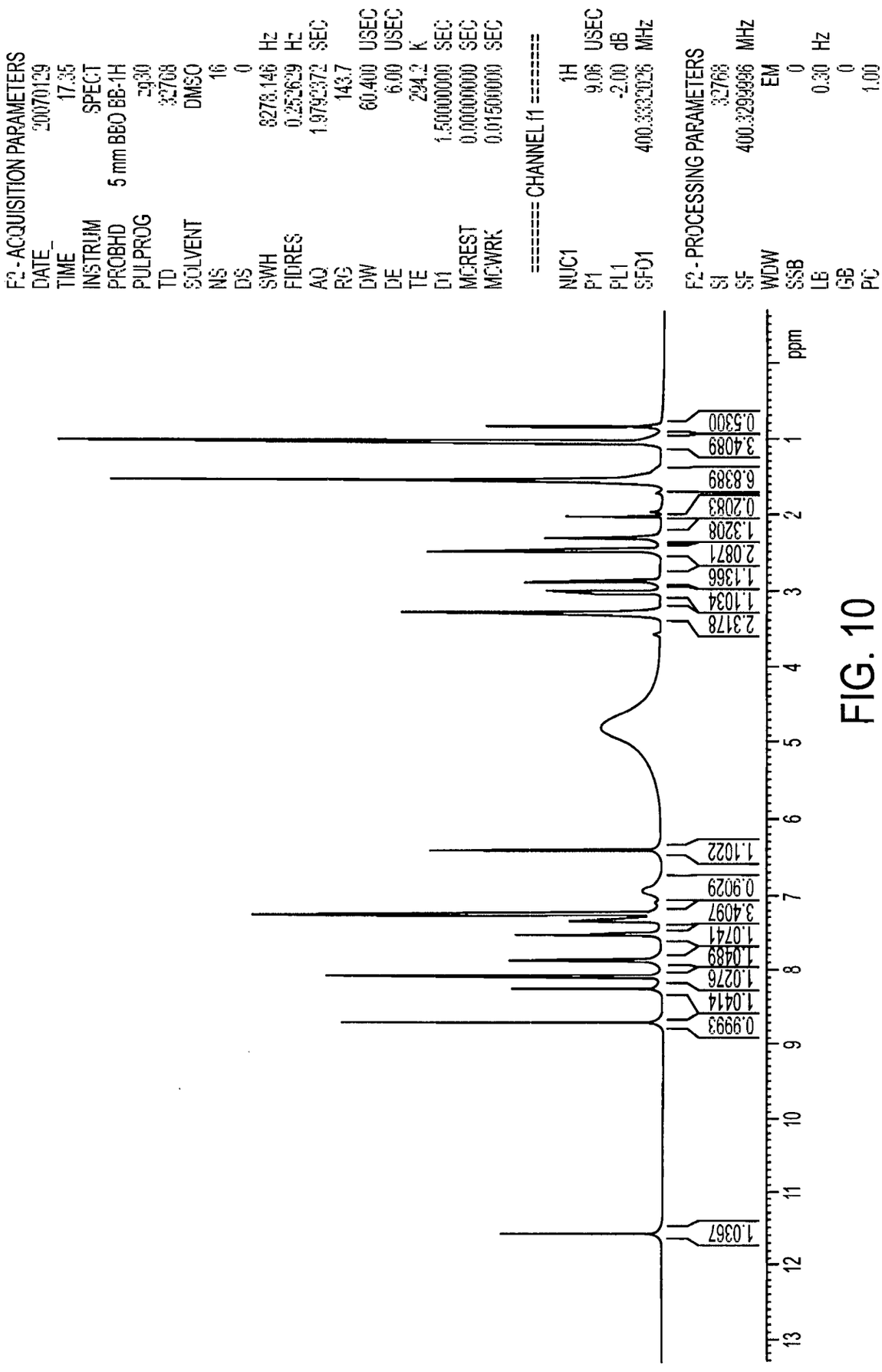
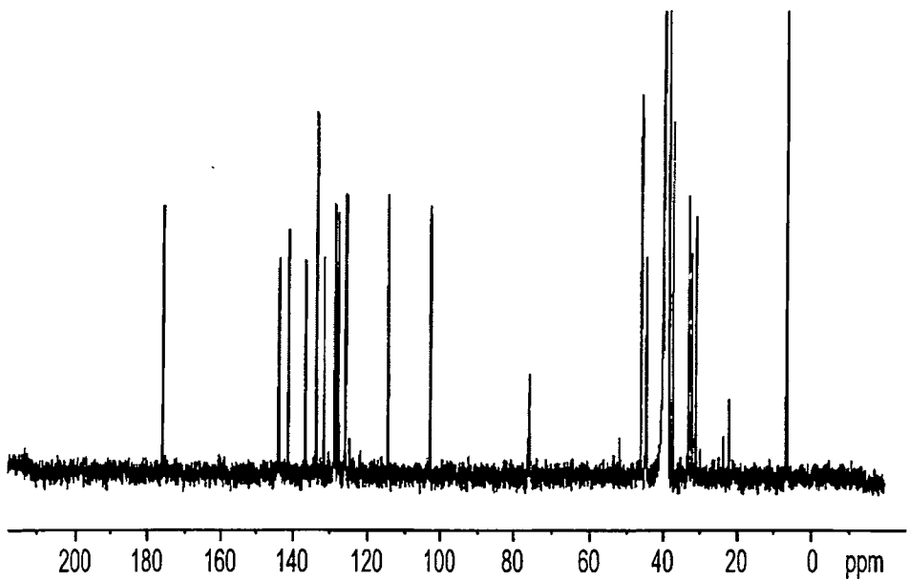

F2 - ACQUISITION PARAMETERS
DATE_ 20070129
TIME 17.35
INSTRUM SPECT
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 SEC
RG 143.7
DW 60.400 USEC
DE 6.00 USEC
TE 294.2 K
D1 1.50000000 SEC
MCREST 0.00000000 SEC
MCWRK 0.01500000 SEC
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 1H
P1 9.08 USEC
PL1 -2.00 dB
SFO1 400.3332026 MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS
SI 32768
SF 400.3290006 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
0.5300
3.4089
6.8389
0.2083
1.3208
2.0871
1.1366
1.1034
2.3178
1.1022
0.9029
3.4097
1.0741
1.0489
1.0276
1.0414
0.9993
1.0367
ppm

FIG. 10



F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20070130	
TIME	4.00	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zgpg30	
TD	65536	
SOLVENT	DMSO	
NS	8192	
DS	4	
SWH	23980.814	Hz
FIDRES	0.365918	Hz
AQ	1.3664756	SEC
RG	8192	
DW	20.850	USEC
DE	6.00	USEC
TE	294.2	K
D1	0.50000000	SEC
d11	0.03000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	13C	
P1	8.10	USEC
PL1	-3.00	dB
SFO1	100.6731249	MHz
======== CHANNEL f2 ========		
CPDPRG2	WALTZ16	
NUC2	1H	
PCPD2	100.00	USEC
PL2	-2.00	dB
PL12	18.86	dB
PL13	18.86	dB
SFO2	400.3316013	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	32768	
SF	100.6631093	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	3.00	Hz
GB	0	
PC	1.40	

FIG. 11

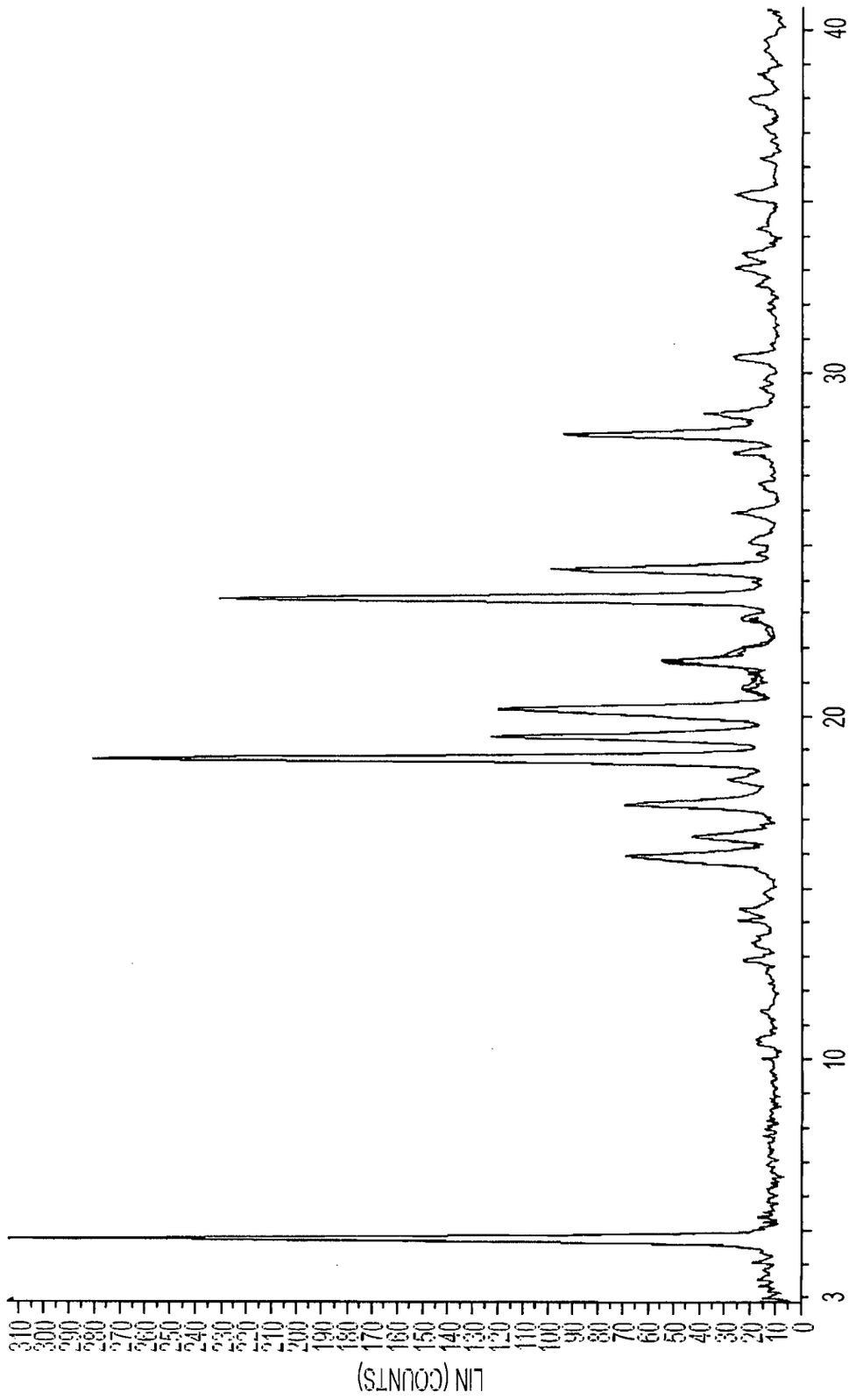

LIN (COUNTS)
2-THETA - SCALE
3
10
20
30
40
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
290
300
310

FIG. 12

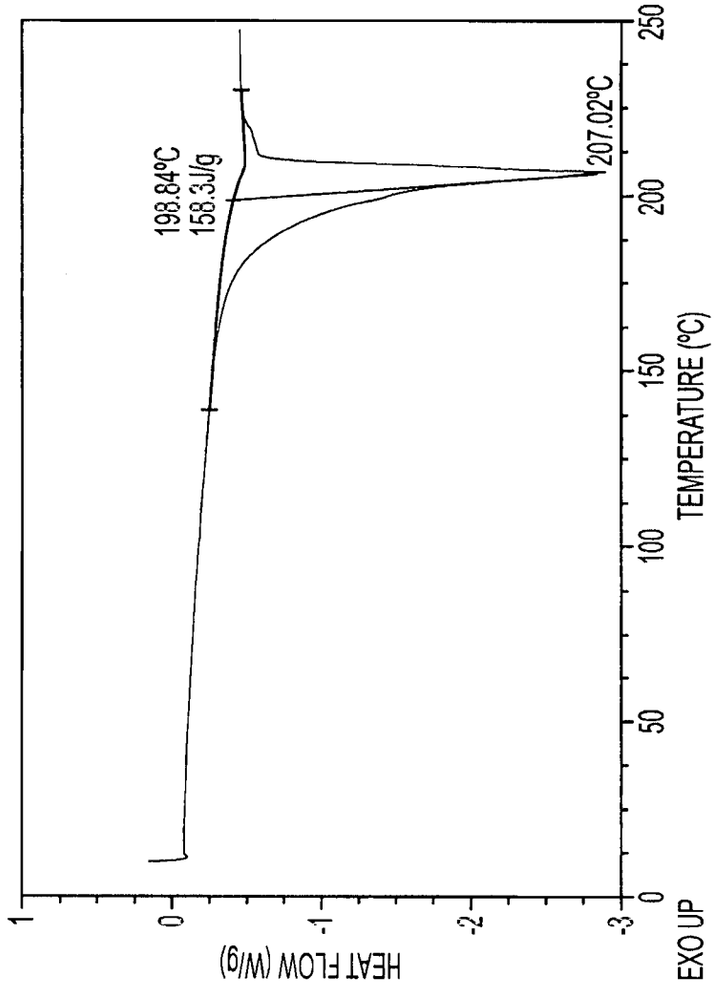

198.84°C
158.3J/g
207.02°C
HEAT FLOW (W/g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
1
0
-1
-2
-3
0
50
100
150
200
250

FIG. 13

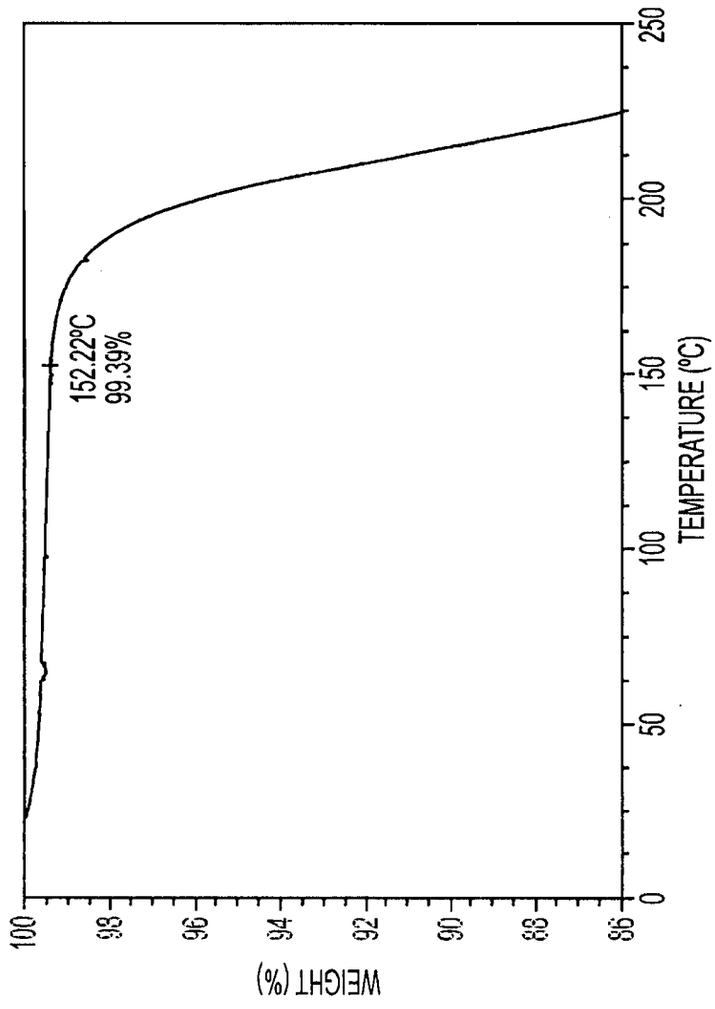

152.22°C
99.39%
WEIGHT (%)
100
98
96
94
92
90
88
86
0
50
100
150
200
250
TEMPERATURE (°C)

FIG. 14

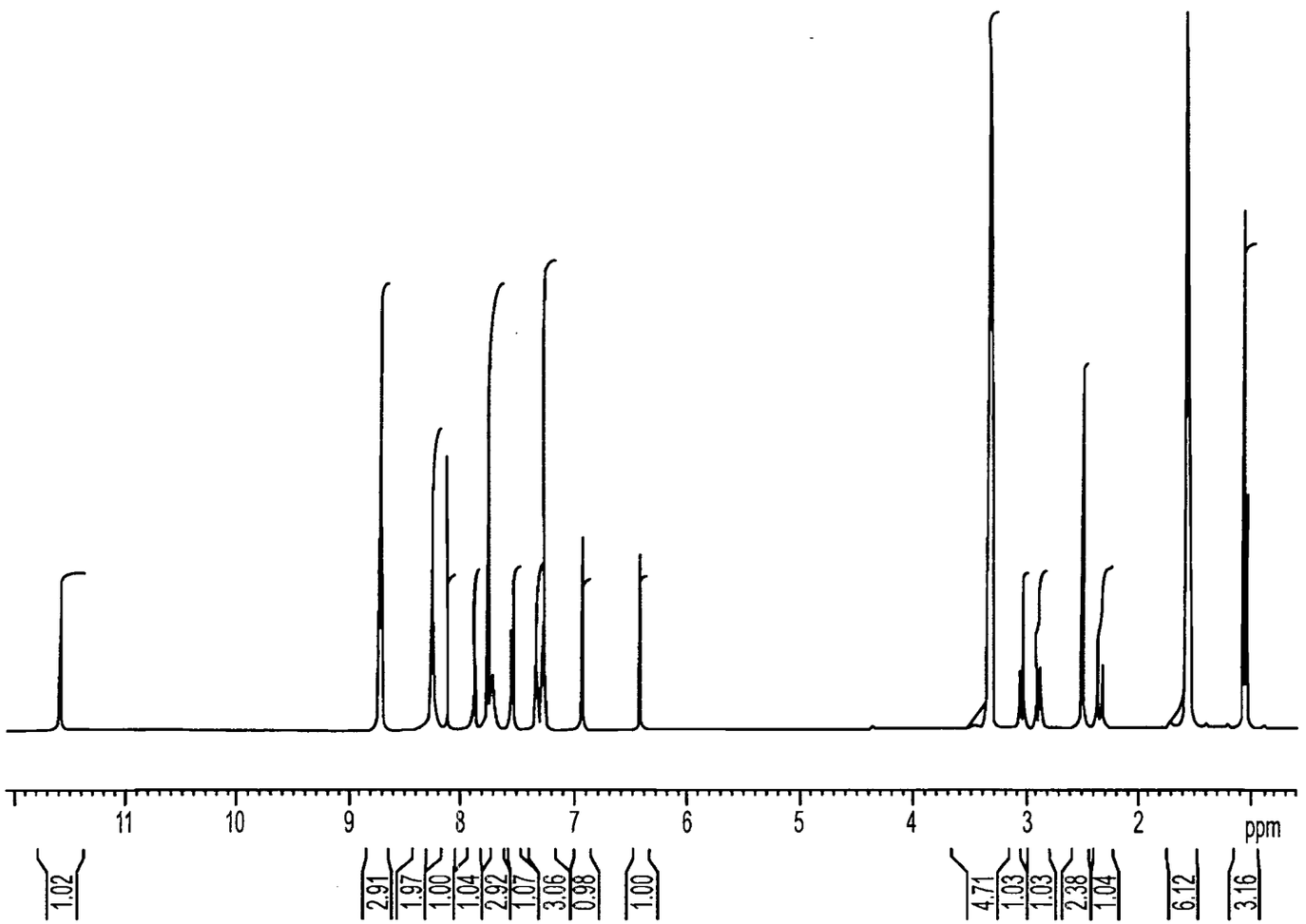


FIG. 15

F2 - ACQUISITION PARAMETERS

DATE_	20070718	
TIME	14.42	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zg30	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	64	
DS	0	
SWH	8278.146	Hz
FIDRES	0.252629	Hz
AQ	1.9792372	SEC
RG	256	
DW	60.400	USEC
DE	6.00	USEC
TE	296.2	K
D1	1.50000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC

======== CHANNEL f1 ========

NUC1	1H	
P1	9.06	USEC
PL1	-2.00	dB
SFO1	400.3332026	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS

SI	32768	
SF	400.330000	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.30	Hz
GB	0	
PC	1.00	

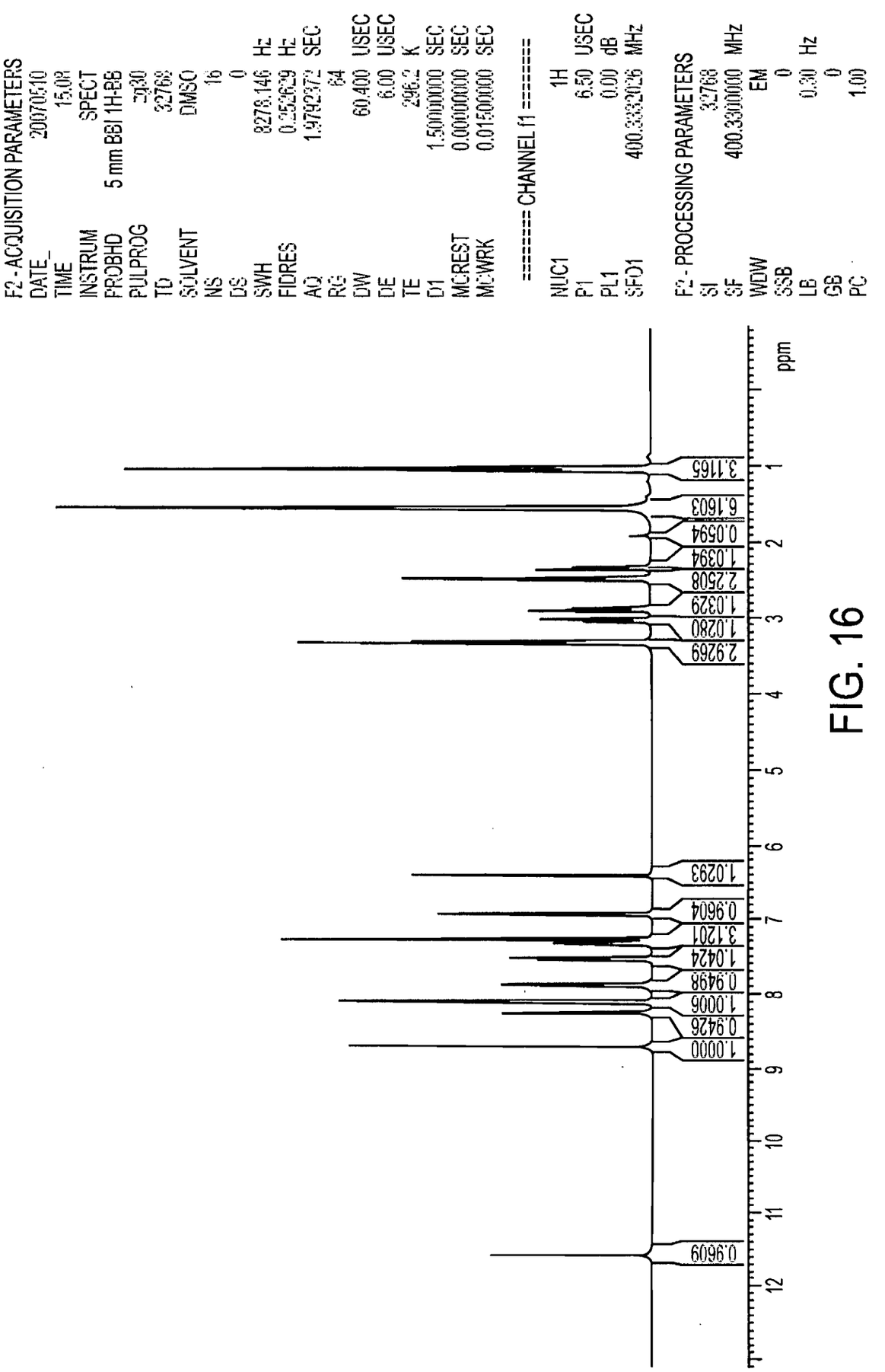

F2 - ACQUISITION PARAMETERS
DATE_ 20070510
TIME 15.08
INSTRUM SPECT
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 SEC
RG 64
DW 60.400 USEC
DE 6.00 USEC
TE 296.2 K
D1 1.50000000 SEC
MCREST 0.00000000 SEC
MCWRK 0.01500000 SEC
======= CHANNEL f1 =======
NUC1 1H
P1 6.50 USEC
PL1 0.00 dB
SFO1 400.3332026 MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS
SI 32768
SF 400.3300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
3.1165
6.1603
0.0594
1.0394
2.2508
1.0329
1.0280
2.9269
1.0293
0.9604
3.1201
1.0424
0.9498
1.0006
0.9426
1.0000
0.9609
ppm

FIG. 16

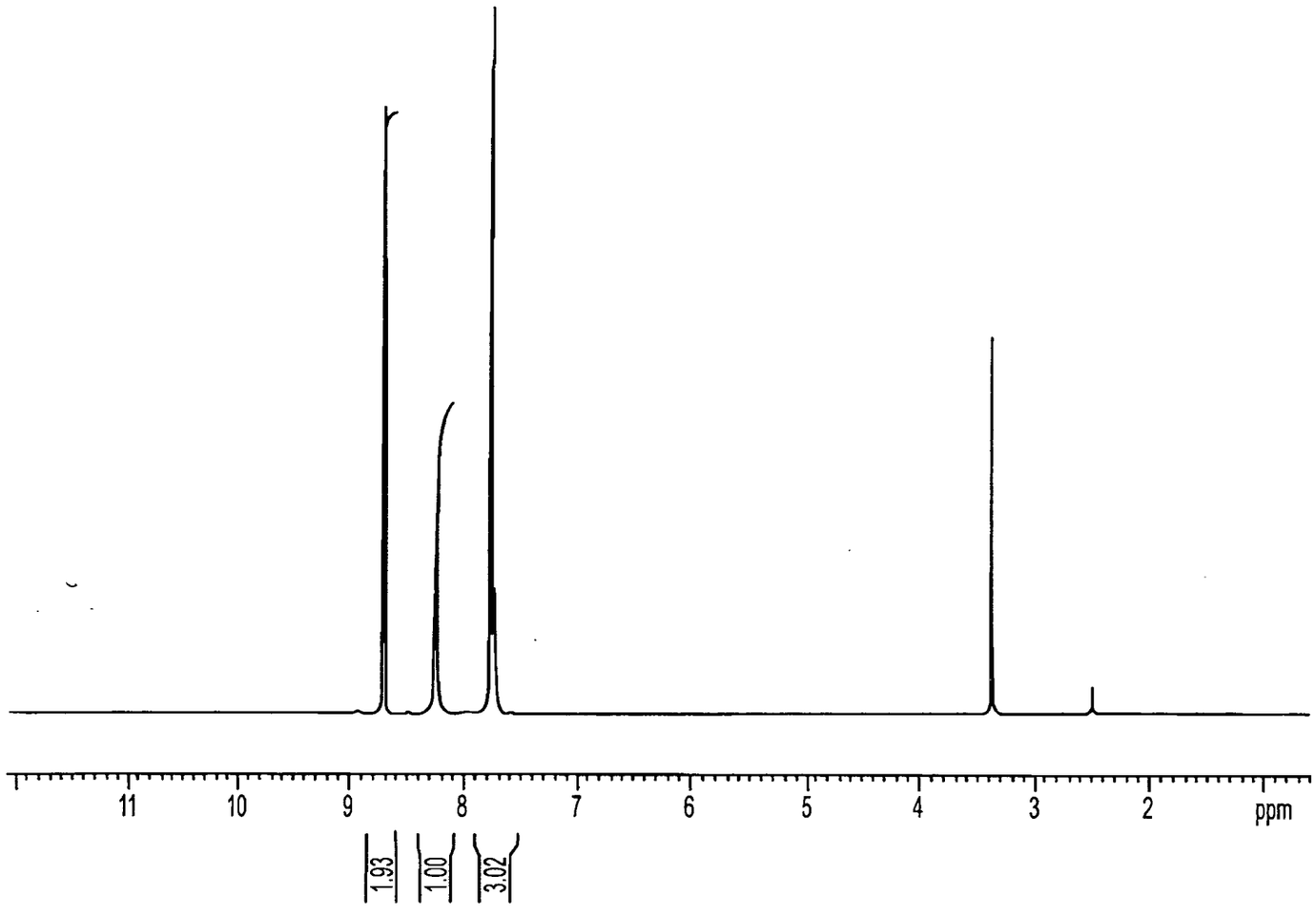


FIG. 17

F2 - ACQUISITION PARAMETERS

DATE_	20070716	
TIME	14.00	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zg30	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	64	
DS	0	
SWH	8278.146	Hz
FIDRES	0.252629	Hz
AQ	1.9792372	SEC
RG	128	
DW	60.400	USEC
DE	6.00	USEC
TE	296.2	K
D1	1.50000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC

======== CHANNEL f1 ========

NUC1	1H	
P1	9.06	USEC
PL1	-2.00	dB
SFO1	400.3332026	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS

SI	32768	
SF	400.3300000	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.30	Hz
GB	0	
PC	1.00	

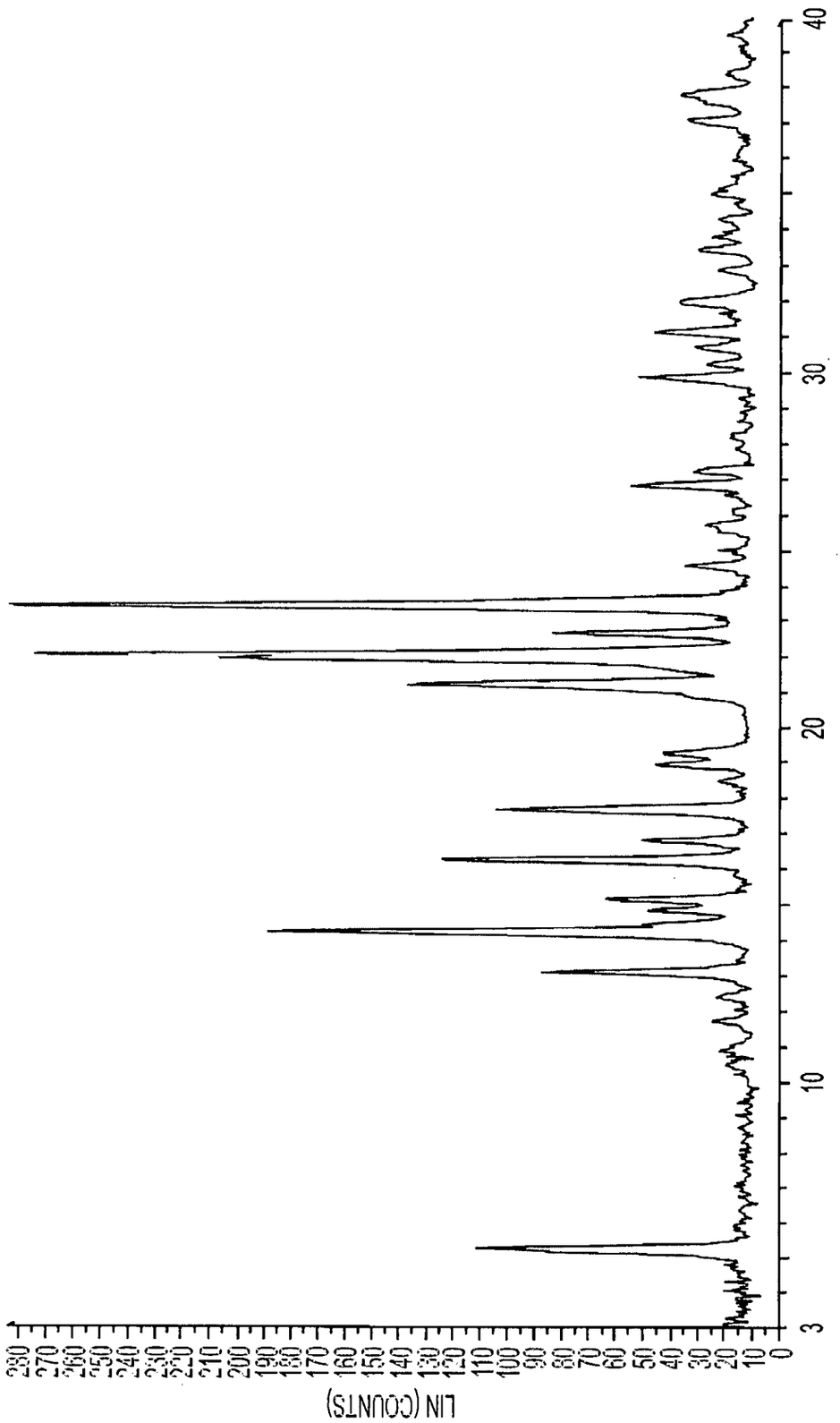

LIN (COUNTS)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
3
10
20
30
40
2-THETA - SCALE

FIG. 18

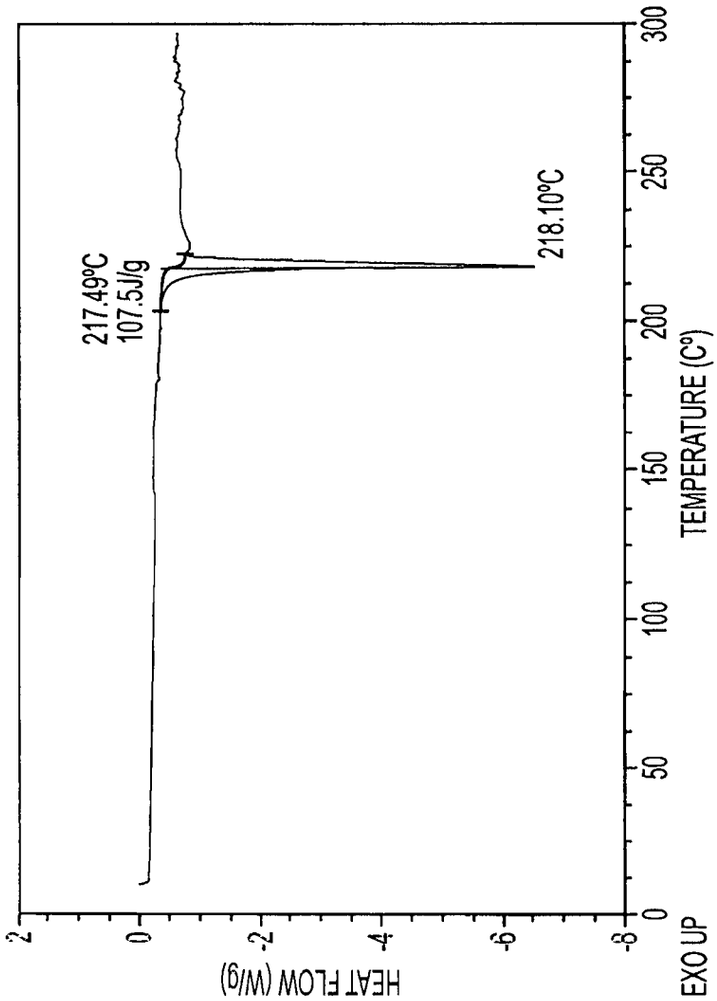

217.49°C
107.5J/g
218.10°C
HEAT FLOW (W/g)
EXO UP
TEMPERATURE (C°)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 19

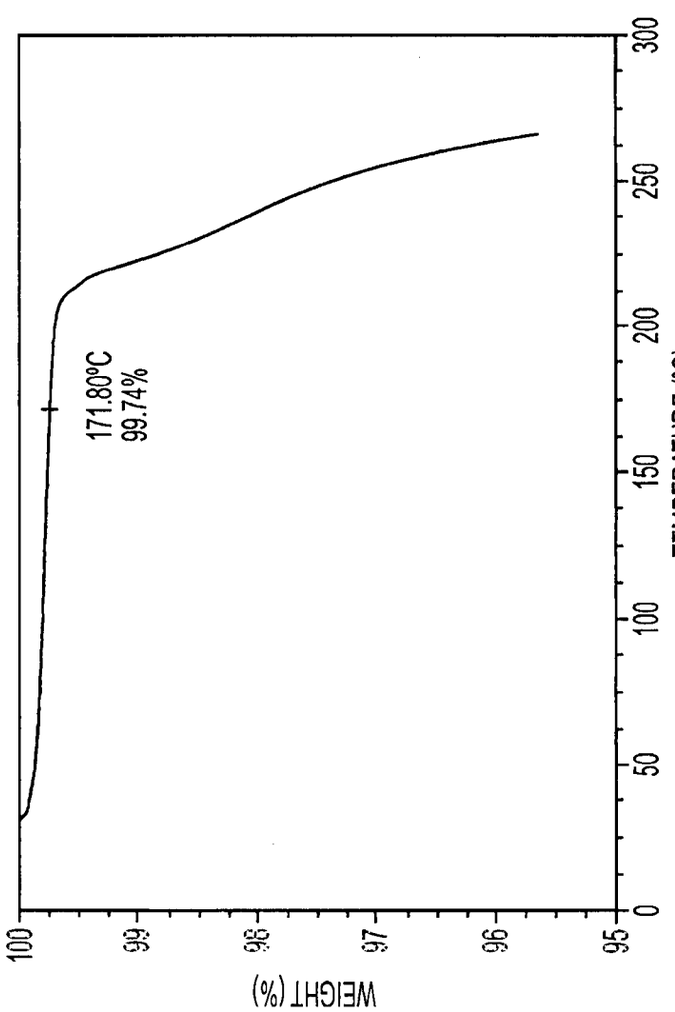

171.80°C
99.74%
WEIGHT (%)
100
99
98
97
96
95
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)

FIG. 20

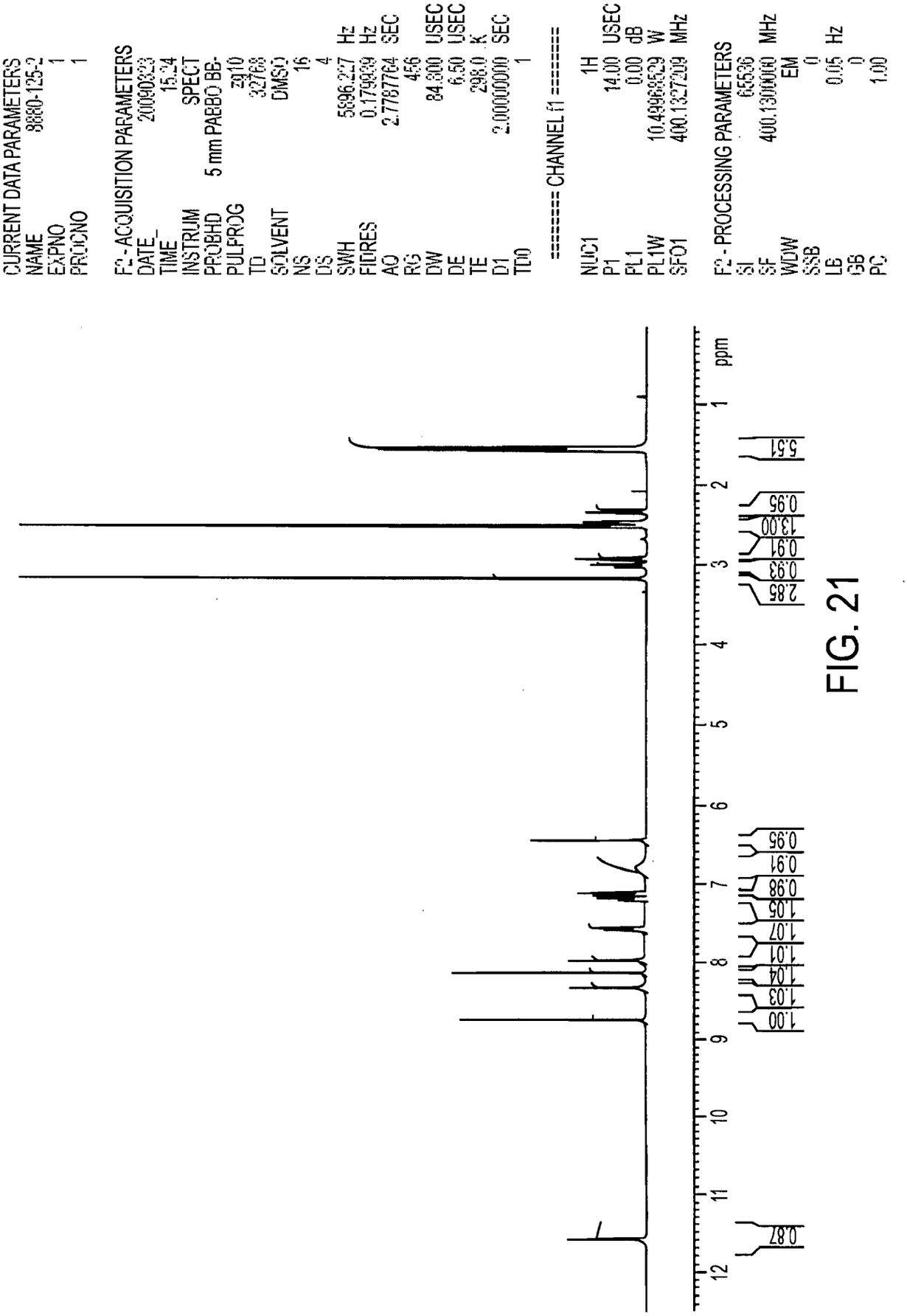
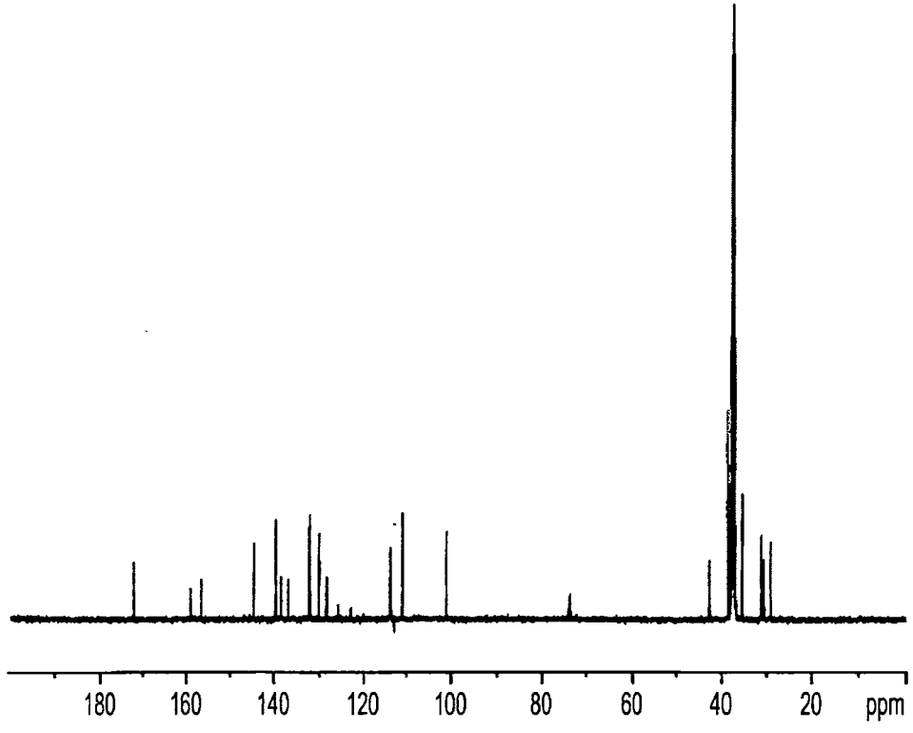

CURRENT DATA PARAMETERS
NAME 8880-125-2
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - ACQUISITION PARAMETERS
DATE_ 20090323
TIME 15:24
INSTRUM SPECT
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg10
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 4
SWH 5696.227 Hz
FIDRES 0.173839 Hz
AQ 2.7787764 SEC
RG 456
DW 84.800 USEC
DE 6.50 USEC
TE 298.0 K
D1 2.00000000 SEC
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 1H
P1 14.00 USEC
PL1 0.00 dB
PL1W 10.49968529 W
SFO1 400.1327209 MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS
SI 65536
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.05 Hz
GB 0
PC 1.00
ppm
0.87
1.00
1.03
1.04
1.01
1.07
1.05
0.98
0.91
0.95
2.85
0.93
0.91
13.00
0.95
5.51

FIG. 21



CURRENT DATA PARAMETERS		
NAME	8880-125-2	
EXPNO	2	
PROCNO	1	
F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20090323	
TIME	22.48	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm PABBO BB-	
PULPROG	zgpg	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	3072	
DS	4	
SWH	24038.461	Hz
FIDRES	0.733596	Hz
AQ	0.6816244	SEC
RG	32800	
DW	20.800	USEC
DE	6.50	USEC
TE	298.0	K
D1	2.00000000	SEC
D11	0.03000000	SEC
TD0	1	
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	13C	
P1	9.50	USEC
PL1	-1.00	dB
PL1W	43.00697708	W
SFO1	100.6243395	MHz

======== CHANNEL f2 ========		
CPDPRG2	WALTZ16	
NUC2	1H	
PCPD2	80.00	USEC
PL2	0.00	dB
PL12	15.14	dB
PL13	15.14	dB
PL2W	10.49968529	W
PL12W	0.32149649	W
PL13W	0.32149649	W
SFO2	400.1316005	MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	65536	
SF	100.6130012	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	1.00	Hz
GB	0	
PC	1.40	

FIG. 22

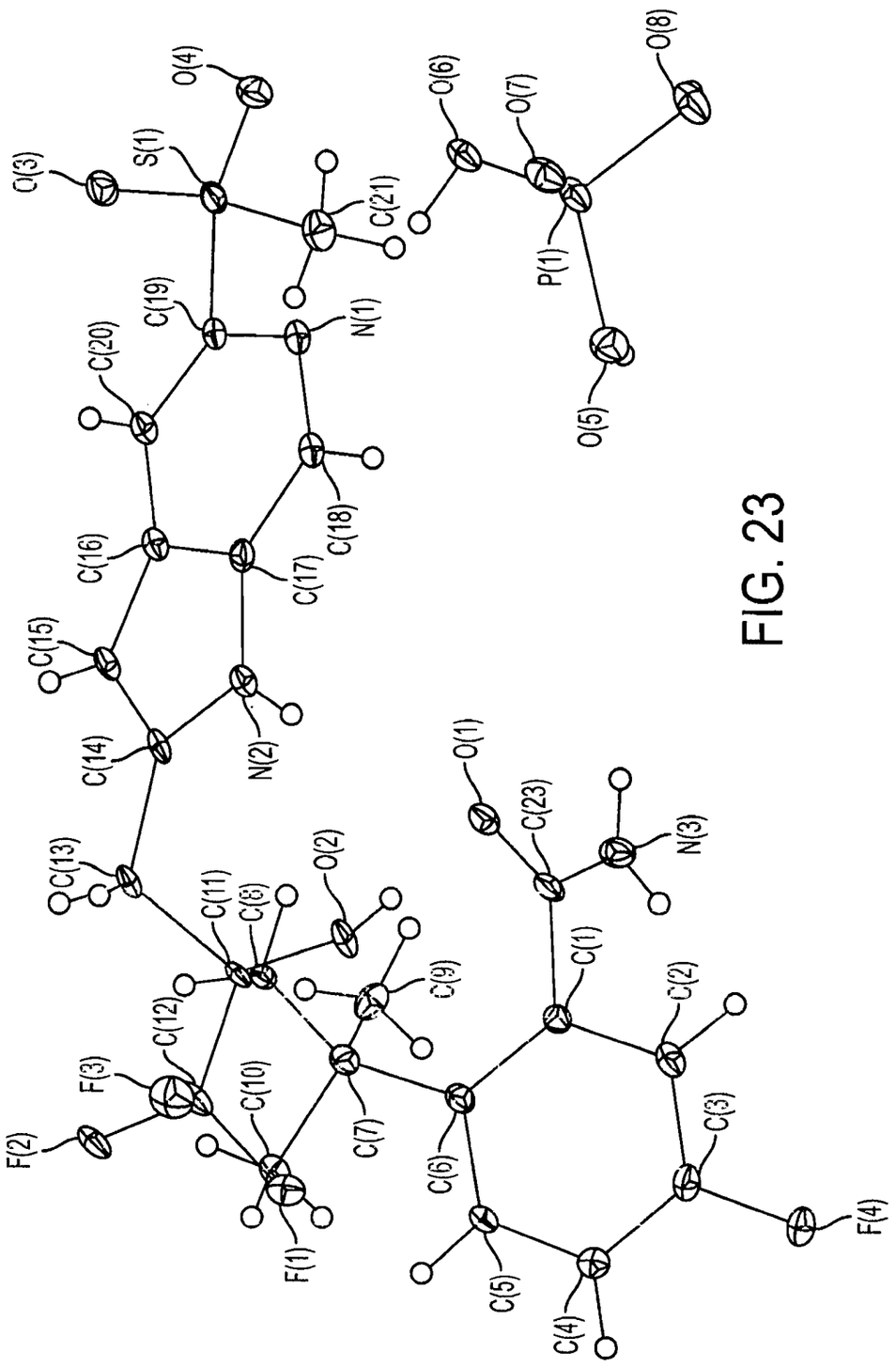

O(4)
S(1)
O(3)
C(21)
O(6)
O(7)
O(8)
P(1)
O(5)
C(19)
N(1)
C(20)
C(18)
C(16)
C(17)
C(15)
C(14)
N(2)
C(13)
C(11)
C(8)
O(2)
O(1)
C(23)
N(3)
C(12)
C(9)
C(1)
C(2)
F(3)
C(10)
C(7)
C(6)
C(3)
F(2)
F(1)
C(5)
F(4)
C(4)

FIG. 23

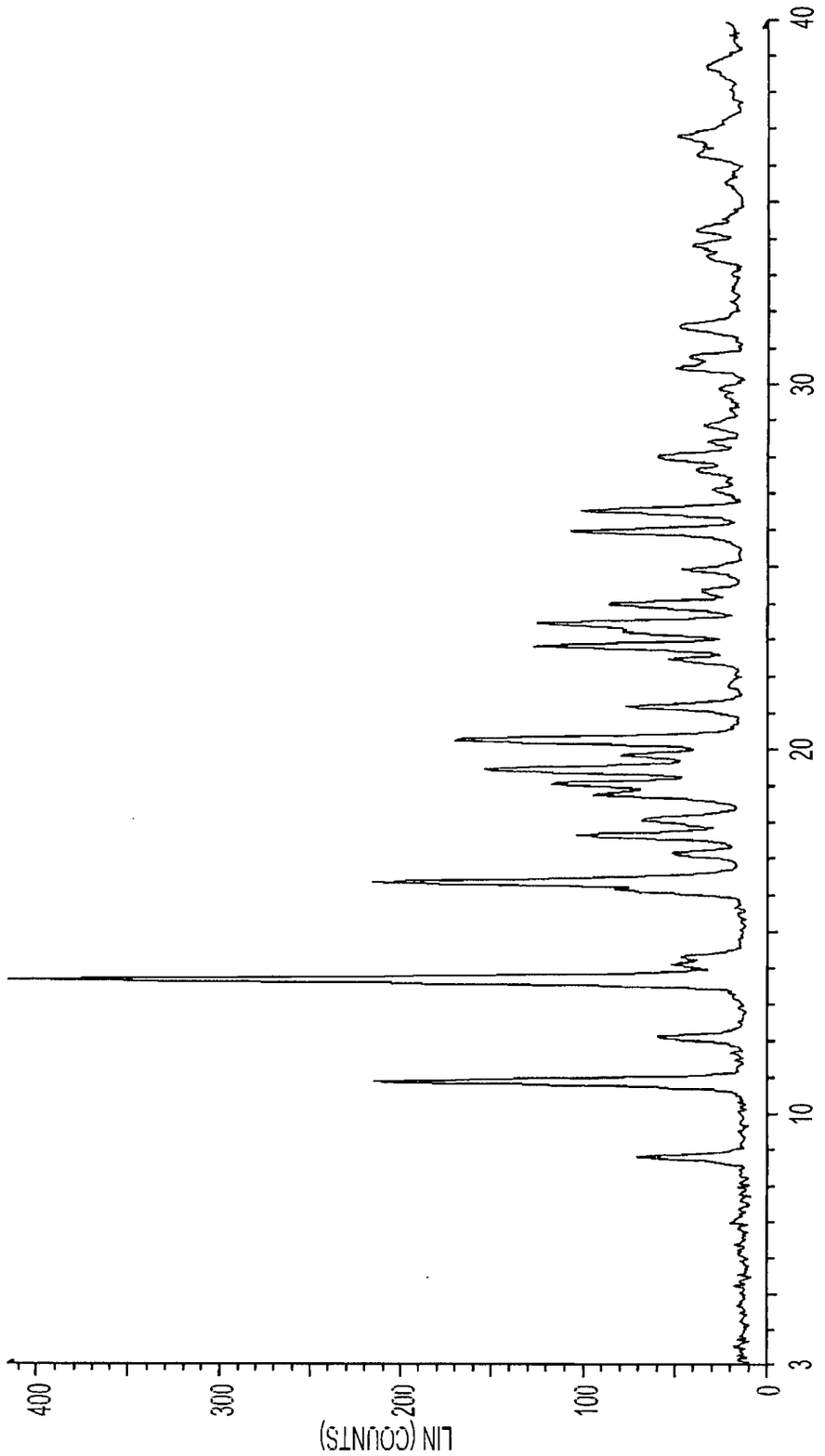


FIG. 24

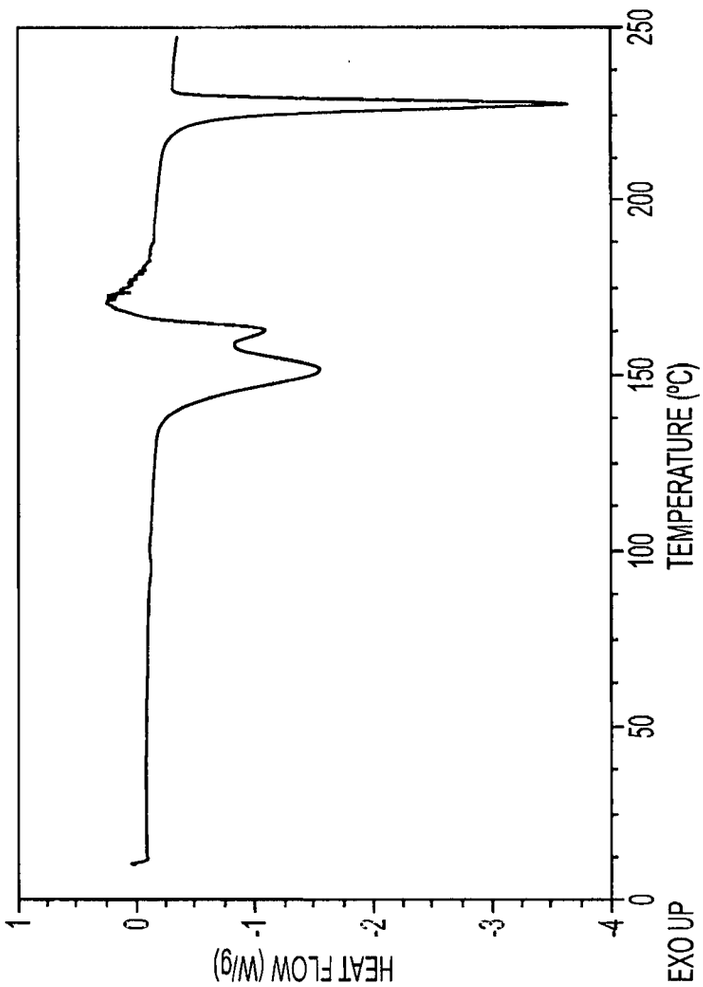


FIG. 25

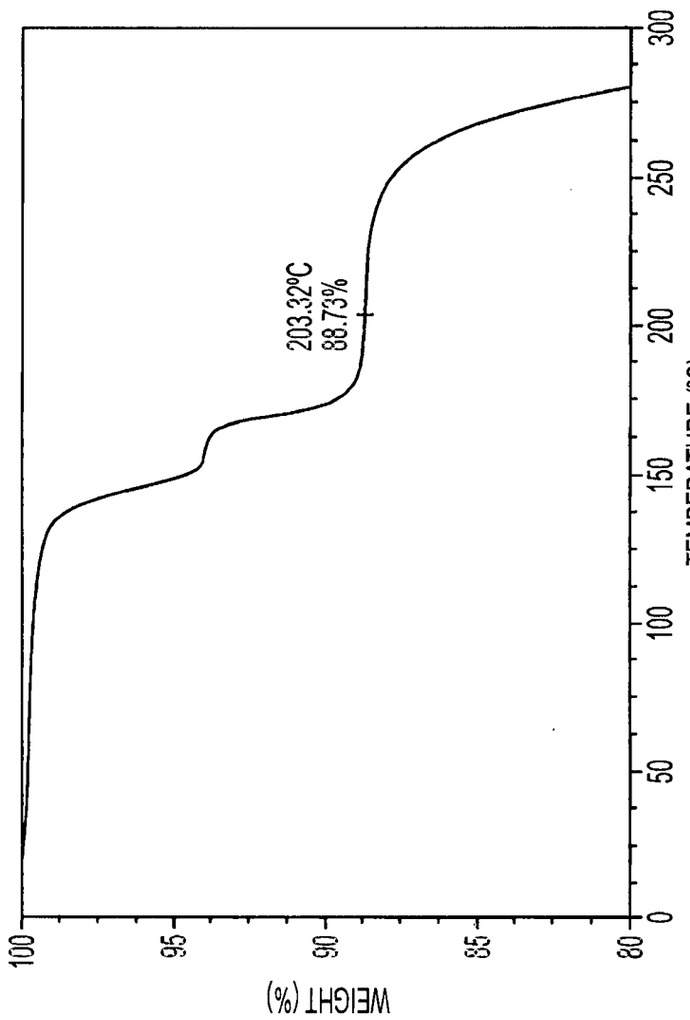

203.32°C
88.73%
WEIGHT (%)
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)

FIG. 26

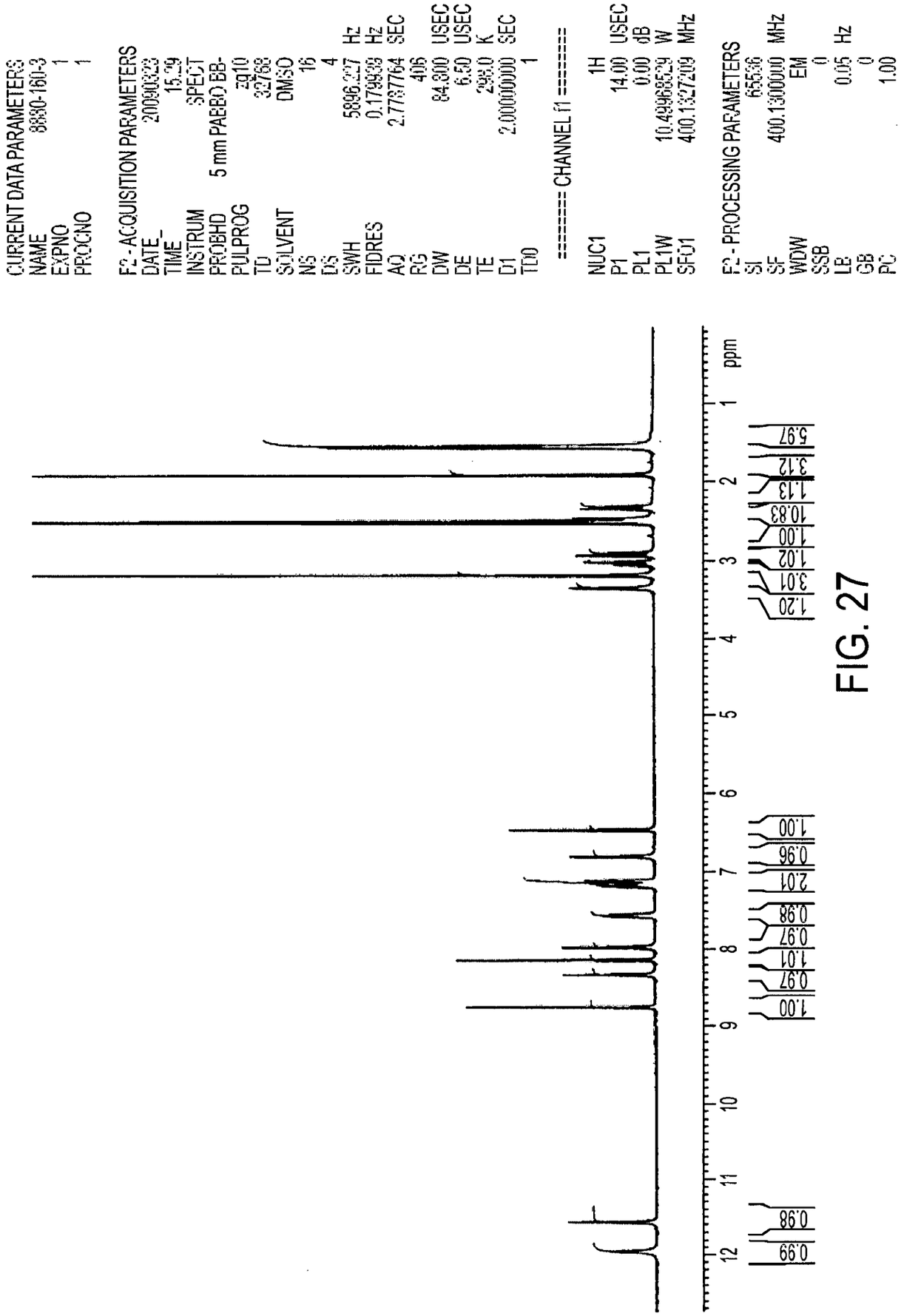
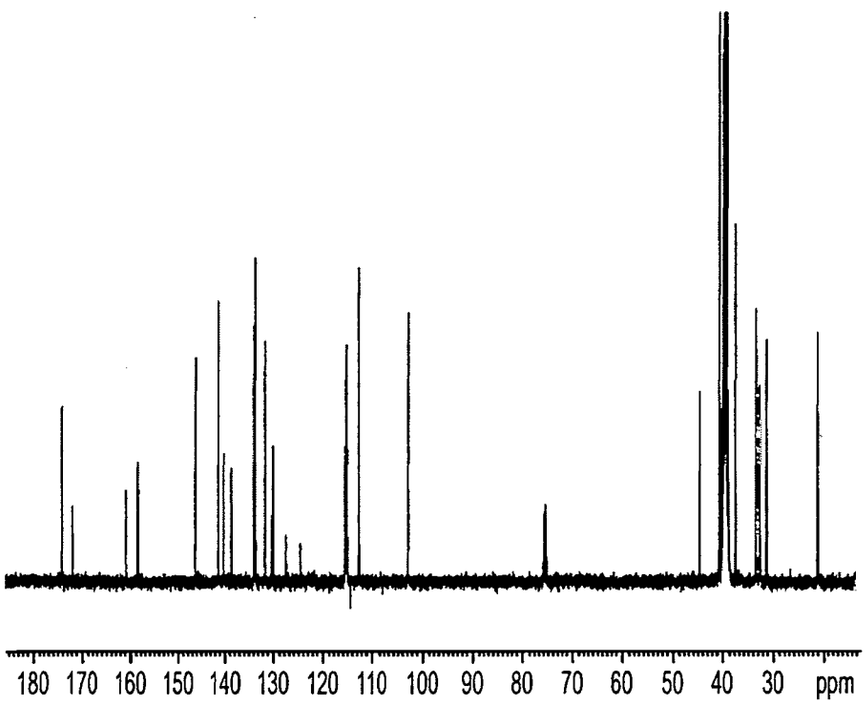

CURRENT DATA PARAMETERS
NAME 8880-160-3
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - ACQUISITION PARAMETERS
DATE_ 20090323
TIME 15.29
INSTRUM SPECT
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg10
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 4
SWH 5896.227 Hz
FIDRES 0.179939 Hz
AQ 2.7787764 SEC
RG 406
DW 84.800 USEC
DE 6.50 USEC
TE 298.0 K
D1 2.00000000 SEC
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 1H
P1 14.00 USEC
PL1 0.00 dB
PL1W 10.49968529 W
SFO1 400.1327209 MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS
SI 65536
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.05 Hz
GB 0
PC 1.00
ppm
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0.99
0.98
1.00
0.97
1.01
0.97
0.98
2.01
0.96
1.00
1.20
3.01
1.02
1.00
10.83
1.13
3.12
5.97

FIG. 27



CURRENT DATA PARAMETERS		
NAME	8880-160-3	
EXPNO	2	
PROCNO	1	
F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20090324	
TIME	1.12	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm PABBO BB-	
PULPROG	zgpg	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	3072	
DS	4	
SWH	24038.461	Hz
FIDRES	0.733596	Hz
AQ	0.6816244	SEC
RG	32800	
DW	20.800	USEC
DE	6.50	USEC
TE	298.0	K
D1	2.00000000	SEC
D11	0.03000000	SEC
TD0	1	
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	13C	
P1	9.50	USEC
PL1	-1.00	dB
PL1W	43.00697708	W
SFO1	100.6243395	MHz

======== CHANNEL f2 ========		
CPDPRG2	WALTZ16	
NUC2	1H	
PCPD2	80.00	USEC
PL2	0.00	dB
PL12	15.14	dB
PL13	15.14	dB
PL2W	10.49968529	W
PL12W	0.32149649	W
PL13W	0.32149649	W
SFO2	400.1316005	MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	65536	
SF	100.6128037	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	1.00	Hz
GB	0	
PC	1.40	

FIG. 28

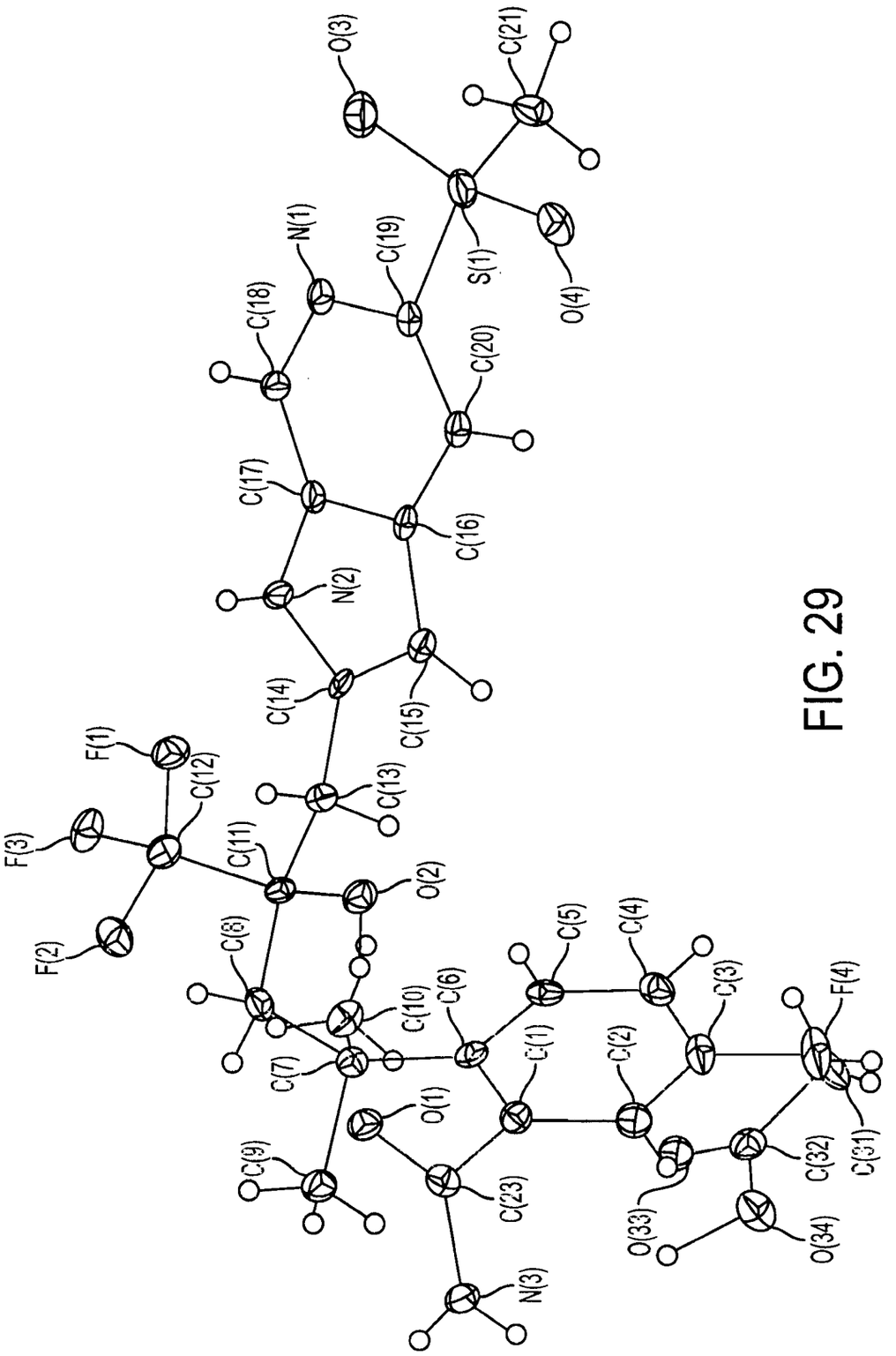

O(3)
C(21)
S(1)
O(4)
N(1)
C(19)
C(18)
C(20)
C(17)
C(16)
N(2)
C(14)
C(15)
F(1)
C(12)
C(13)
F(3)
C(11)
O(2)
F(2)
C(8)
C(5)
C(4)
C(10)
C(6)
C(3)
F(4)
C(7)
C(1)
C(2)
O(1)
C(9)
C(23)
C(32)
C(31)
O(33)
O(34)
N(3)

FIG. 29

192

P09-0463-PCT

MIMÉTICOS DE GLUCOCORTICOIDES, MÉTODOS PARA SU FABRICACIÓN, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y USOS DE LOS MISMOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ligandos y miméticos de glucocorticoides, a métodos para la fabricación de estos compuestos, a su uso en composiciones farmacéuticas y a su uso en la modulación de la función de receptores de glucocorticoides, en el tratamiento de estados de enfermedad o afecciones mediadas por la función de los receptores de glucocorticoides en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, y a otros usos.

Antecedentes de la invención

Los glucocorticoides, una clase de corticosteroides, son hormonas endógenas con profundos efectos sobre el sistema inmune y múltiples sistemas de órganos. Reprimen una diversidad de funciones inmunes e inflamatorias por medio de la inhibición de citoquinas inflamatorias tales como IL-1, IL-2, IL-6 y TNF, la inhibición de metabolitos del ácido araquidónico incluyendo prostaglandinas y leucotrienos, la reducción de linfocitos T, y la reducción de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales (P.J. Barnes, Clin. Sci., 1998, 94, págs. 557-572; P.J. Barnes *et al.*, Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, págs. 436-441). Además de estos efectos, los glucocorticoides estimulan la producción de glucosa en el hígado y el catabolismo de proteínas, participan en el equilibrio de los electrolitos y el agua, reducen la absorción de calcio e inhiben la función de los osteoblastos.

Las actividades anti-inflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides endógenos han estimulado el desarrollo de derivados de glucocorticoides sintéticos incluyendo dexametasona, prednisona y prednisolona (L. Parente, Glucocorticoids, N.J. Goulding y R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, págs. 35-54). Estos autores han encontrado un amplio uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, inmunes y alérgicos incluyendo enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoidea, artritis juvenil y espondilitis anquilosante, enfermedades dermatológicas incluyendo psoriasis y pénfigo, trastornos alérgicos incluyendo rinitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis de contacto, afecciones pulmonares incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y otras enfermedades inflamatorias e inmunes incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus sistémico eritematoso, hepatitis activa crónica autoinmune, osteoartritis, tendinitis y bursitis (J. Toogood, Glucocorticoids, N.J. Goulding y R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, págs. 161-174). También se han usado para ayudar a prevenir el rechazo en trasplantes de órganos.

Desafortunadamente, además de los efectos terapéuticos deseados de los glucocorticoides, su uso está asociado con varios efectos secundarios adversos, de los que algunos pueden ser graves y amenazadores para la vida. Éstos incluyen alteraciones en el equilibrio de fluido y electrolitos, edema, aumento de peso, hipertensión, debilidad muscular, desarrollo o empeoramiento de diabetes mellitus, y osteoporosis. Por lo tanto, un compuesto que presente un perfil de efectos secundarios reducido y que

mantenga al mismo tiempo los potentes efectos antiinflamatorios sería particularmente deseable, especialmente para el tratamiento de una enfermedad crónica.

Los efectos de los glucocorticoides están mediados a nivel celular por el receptor de glucocorticoides (R.H. Oakley y J. Cidlowski, Glucocorticoids, N.J. Goulding y R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, págs. 55-80). El receptor de glucocorticoides es un miembro de una clase de receptores intracelulares relacionados estructuralmente que cuando se acoplan con un ligando pueden funcionar como un factor de transcripción que afecta a la expresión génica (R.M. Evans, Science, 1988, 240, págs. 889-895). Otros miembros de la familia de receptores de esteroides incluyen los receptores de mineralocorticoides, progesterona, estrógenos y andrógenos. Además de los efectos mencionados anteriormente para los glucocorticoides, las hormonas que actúan sobre esta familia de receptores tienen una profunda influencia sobre la homeostasis corporal, el metabolismo de los minerales, la respuesta de estrés y el desarrollo de características sexuales. Glucocorticoids, N.J. Goulding y R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, se incorpora en este documento como referencia en su totalidad para describir mejor el estado de la técnica.

Se ha propuesto un mecanismo molecular que explica los efectos anti-inflamatorios beneficios y los efectos secundarios no deseados (p. ej., S. Heck *et al.*, EMBO J, 1994, 17, págs. 4087-4095; H.M. Reichardt *et al.*, Cell, 1998, 93, págs. 531-541; F. Tronche *et al.*, Curr. Opin. en Genetics y Dev., 1998, 8, págs. 532-538). Se cree que

muchos de los efectos secundarios metabólicos y cardiovasculares son el resultado de un proceso denominado transactivación. En la transactivación, la translocación del receptor de glucocorticoides unido al ligando al núcleo va seguida de la unión a elementos de respuesta de glucocorticoides (GRE) en la región promotora de genes asociados a efectos secundarios, por ejemplo, del gen de la fosfoenolpiruvato carboxi quinasa (PEPCK), en el caso del aumento de la producción de glucosa. El resultado es un aumento de la transcripción de estos genes que se cree que ocasiona, finalmente, los efectos secundarios observados. Se cree que los efectos anti-inflamatorios se deben a un proceso denominado transrepresión. En general, la transrepresión es un proceso independiente de la unión al ADN que resulta de la inhibición de rutas mediadas por NF-kB y AP-1, que conduce a la regulación negativa de muchos mediadores inflamatorios e inmunes. Además, se cree que varios de los efectos secundarios observados pueden deberse a la reactividad cruzada de los glucocorticoides disponibles actualmente con otros receptores de esteroides, particularmente los receptores de mineralocorticoides y progesterona.

De esta manera, es posible descubrir ligandos para el receptor de glucocorticoides que sean muy selectivos y, tras la unión, puedan disociar las rutas de transactivación y transrepresión, proporcionando agentes terapéuticos con un perfil de efectos secundarios reducido. Se han descrito sistemas de ensayo para determinar efectos sobre la transactivación y la transrepresión (por ejemplo, C.M. Bamberger y H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (suppl. 3), págs. 6-9). La selectividad para el receptor

de glucocorticoides puede determinarse comparando la afinidad de unión por este receptor con la de otros receptores de la familia de esteroides incluyendo los mencionados anteriormente.

Los glucocorticoides también estimulan la producción de glucosa en el hígado por un proceso denominado gluconeogénesis y se cree que este proceso está mediado por sucesos de transactivación. Un aumento de la producción de glucosa puede exacerbar la diabetes de tipo II, por lo tanto, un compuesto que inhiba de manera selectiva la producción de glucosa mediada por glucocorticoides puede tener utilidad terapéutica en esta indicación (J.E. Freidman *et al.*, J. Biol. Chem., 1997, 272, págs. 31475-31481).

En la bibliografía científica y de patentes se han descrito nuevos ligandos para el receptor de glucocorticoides. Por ejemplo, la publicación internacional PCT N° WO 99/33786 describe compuestos de trifenilpropanamida que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. La publicación internacional PCT N° WO 00/66522 describe compuestos no esteroideos como moduladores selectivos del receptor de glucocorticoides potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas e inflamatorias. La publicación internacional PCT N° WO 99/41256 describe moduladores tetracíclicos del receptor de glucocorticoides potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias. La patente de Estados Unidos N° 5.688.810 describe diversos compuestos no esteroideos como moduladores del receptor de glucocorticoides y otros receptores de esteroides. La publicación internacional PCT

N° WO 99/63976 describe un antagonista de glucocorticoides no esteroideo con selectividad en hígado potencialmente útil en el tratamiento de la diabetes. La publicación internacional PCT N° WO 00/32584 describe compuestos no esteroideos que tienen actividad anti-inflamatoria con disociación entre efectos anti-inflamatorios y metabólicos. La publicación internacional PCT N° WO 98/54159 describe acilanilidas no esteroideas sustituidas cíclicamente con actividad mixta de gestágenos y andrógenos. La patente de Estados Unidos N° 4.880.839 describe acilanilidas que tienen actividad progestacional y el documento EP 253503 describe acilanilidas con propiedades antiandrogénicas. La publicación internacional PCT N° WO 97/27852 describe amidas que son inhibidores de la farnesil-proteína transferasa.

Un compuesto que se considera que interacciona con el receptor de glucocorticoides en un ensayo de unión podría ser un agonista o un antagonista. Las propiedades agonistas del compuesto podrían evaluarse en los ensayos de transactivación o transrepresión descritos anteriormente. Dada la eficacia demostrada por los fármacos glucocorticoides disponibles en enfermedades inflamatorias e inmunes y sus efectos adversos, sigue existiendo la necesidad de nuevos agonistas del receptor de glucocorticoides con selectividad sobre otros miembros de la familia de receptores de esteroides y una disociación de las actividades de transactivación y transrepresión. Como alternativa, puede descubrirse que el compuesto tiene actividad antagonista. Como se ha mencionado anteriormente, los glucocorticoides estimulan la producción de glucosa en el hígado. El aumento de la producción de

glucosa inducido por un exceso de glucocorticoides puede exacerbar una diabetes existente o activar una diabetes latente. De esta manera, un ligando para el receptor de glucocorticoides que se considera un antagonista puede ser útil, entre otras cosas, para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

La patente estadounidense No. 6.903.215 y la publicación de la solicitud de patente estadounidense No. 2005/0176706 se incorporan cada una por referencia en su totalidad.

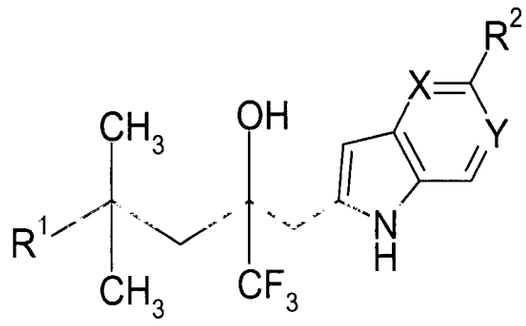
Previamente, la patente estadounidense No. 6.903.215 y la publicación de la solicitud de patente estadounidense No. 2005/0176706 han descrito miméticos de glucocorticoides que exhiben selectividad y potencia glucocorticoide. No obstante, como puede apreciar el experto en la técnica, para que un compuesto pueda transformarse en un fármaco, debe mantener las propiedades biológicas favorables anteriormente mencionadas y tener mejoras propiedades de tipo fármaco que los miméticos de glucocorticoides ya descritos, incluyendo una menor inhibición del citocromo P450 (indicativa del potencial de interacción de un fármaco con otro); menor inhibición de hERG (indicativa de la prolongación QT del corazón); y/o mejores propiedades de farmacocinética y propiedades físico-químicas.

Los compuestos de la presente invención resuelven este problema, manteniendo su perfil biológico favorable y demostrando avances inesperados en sus propiedades de tipo fármaco

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)

199



(I)

en la que:

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH o N; y

Y es CH o N,

donde X y Y no son ambos CH,

o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

Otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5,

aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH; y

Y es N,

o su tautómero, profármaco, co-cristal o sal.

Incluso otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

R^1 es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1, C_2 o C_3, aminocarbonilo, halógeno y alquiltio C_1, C_2 o C_3, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1, C_2 o C_3, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH; y

Y es N,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

Incluso otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

R^1 es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, fluoro, cloro, bromo y alquiltio C_1 o C_2, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1, C_2 o C_3, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

X es CH; y

Y es N,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

Incluso otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

R^1 es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, fluoro, cloro, bromo y alquiltio C_1 o C_2, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1 o C_2, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

X es CH; y

Y es N,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

Un aspecto de la invención incluye un producto resultante de la reacción de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero o isómero óptico del mismo, como se ha expuesto más arriba y en la presente memoria, con un ácido adecuado. El ácido adecuado es preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético,

ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisúlfico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, áicod naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido undecanoico.

Los siguientes son compuestos preferidos representativos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención:

Tabla 1: Compuestos

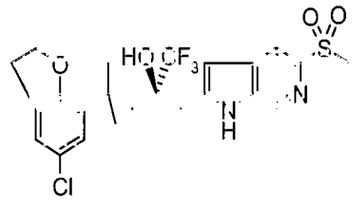
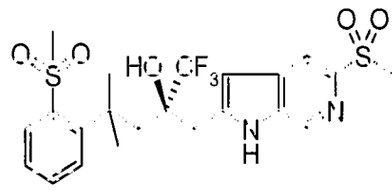
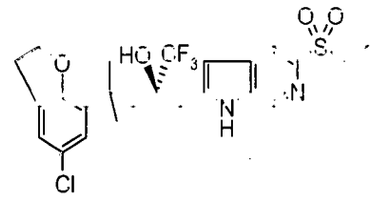
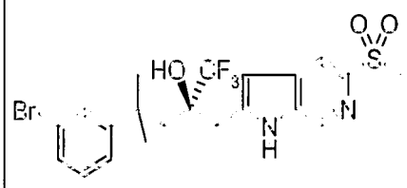
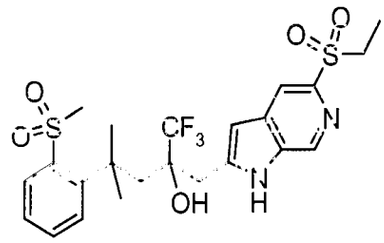
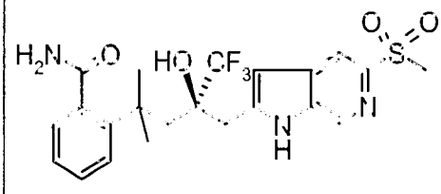
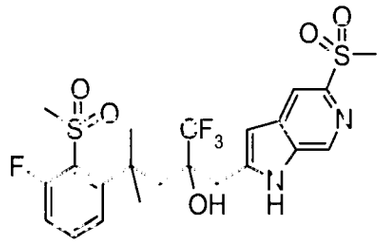
CYP3A4 CI_{50} [µM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
6,5	6		(*R*)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	517, 519

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [µM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
> 30	23		(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	519
1,8	7		(*R*)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol	531, 533
20	9		(*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	521, 519
15	44		2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol	533
> 30	91		(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	484
>30	62		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	537

204

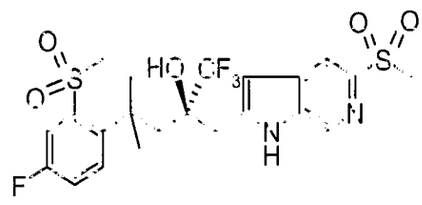
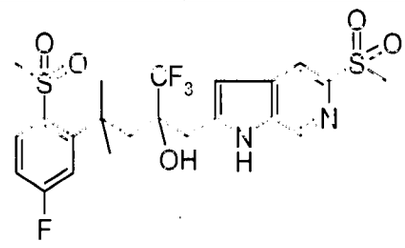
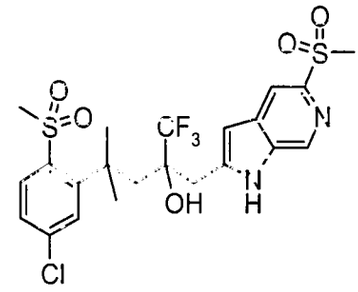
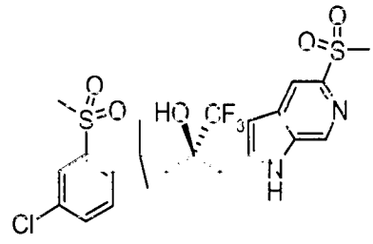
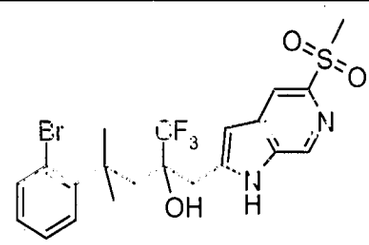
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [µM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
14	28		(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	537, 538
24	19		1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	537, 538, 489
1,4	10		4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	553
4,2	36		(*R*)-4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	553
23	7		4-(2-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	519, 521

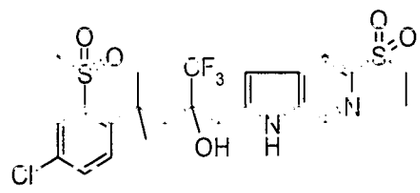
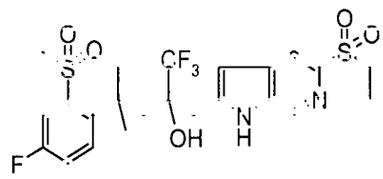
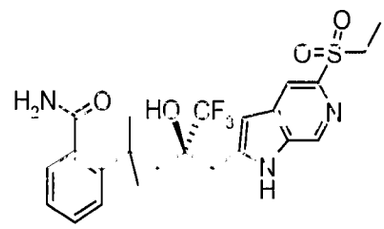
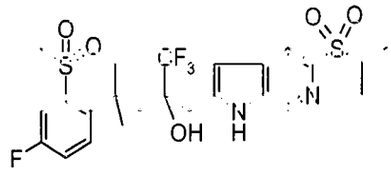
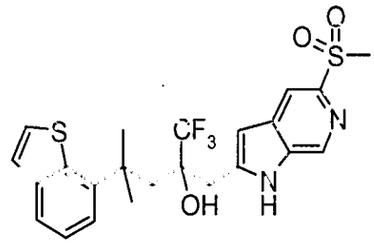
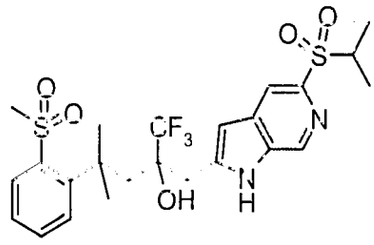
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [μM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
>30	39		4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol	568, 570
>30	29		2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol	551, 552, 458
>30	95		(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida	499
19	53		1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	565, 566
2,7	10		4-Benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	497
22	97		1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	547

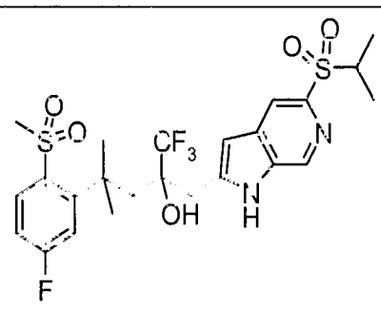
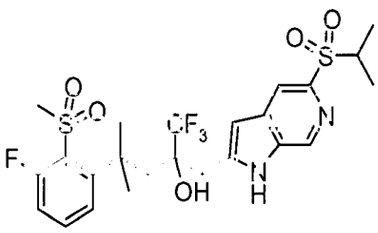
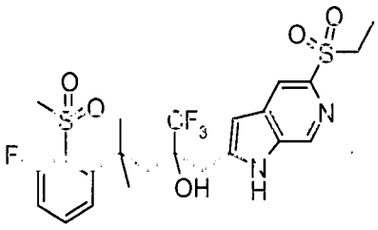
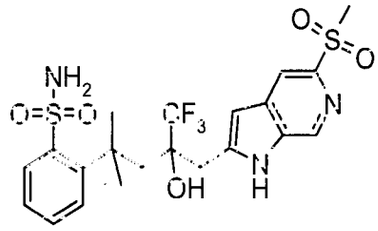
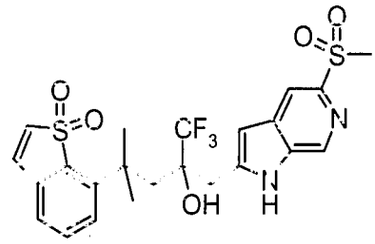
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [μM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
7,6	71		1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	565
>30	210		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	565
>30	55		2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol	551
15	180		2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida	520
7,4	89		4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	530

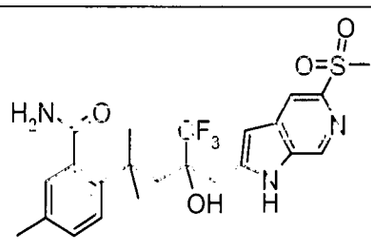
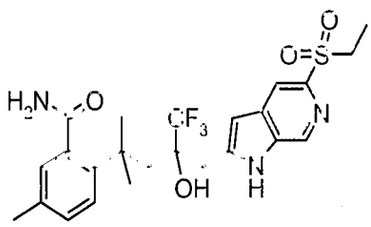
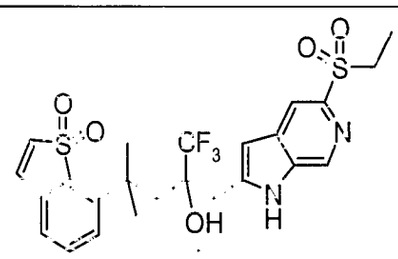
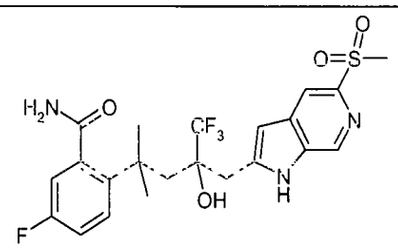
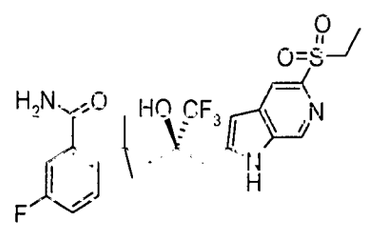
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [µM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
5,8	109		5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	499
11	80		2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida	513
4.1	58		4-(1,1-Dioxo-1*H*-1 λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol	543
2,5	120		5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	502
26	55		(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida	516

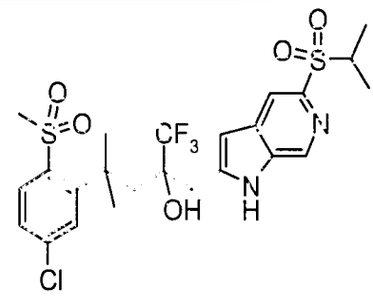
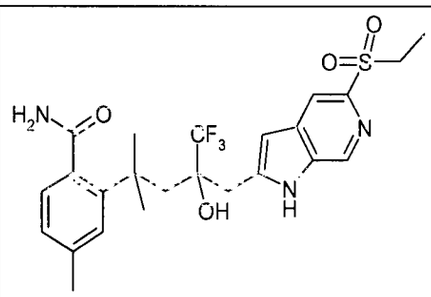
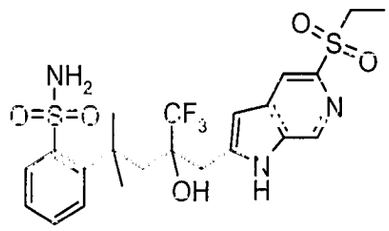
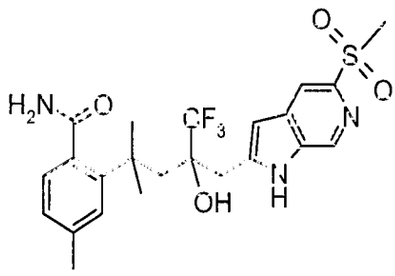
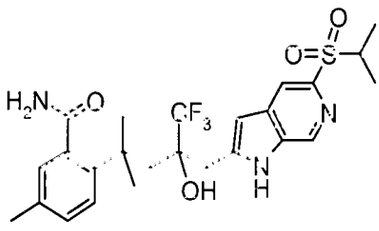
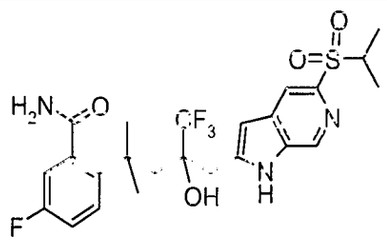
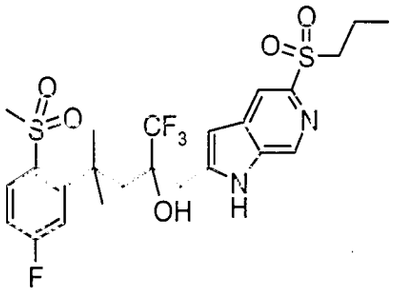
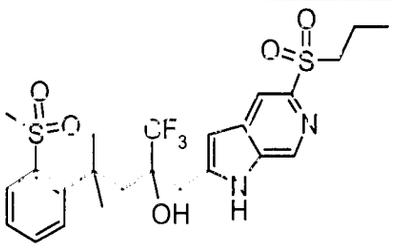
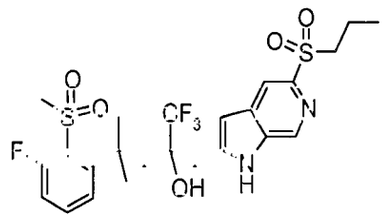
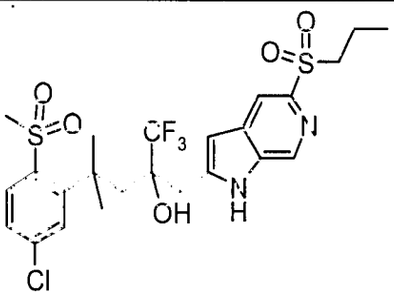
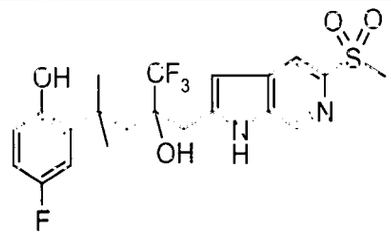
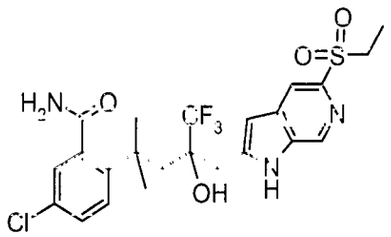
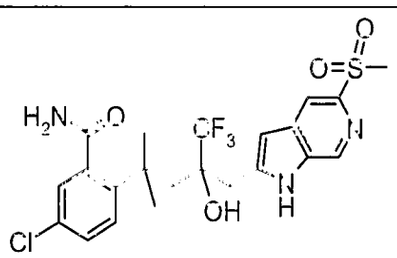
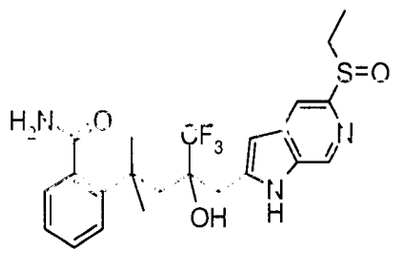
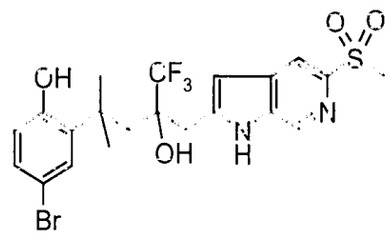
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [μM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
6	17		4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	581
2,1	38		4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	513
14	140		2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida	534
2,2	44		4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	499
5,8	250		5-Metil-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida	527

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [µM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
3,6	370		5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida	531
1,6	13		1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	566
1,6	24		1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	547
1,8	44		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	565
0,9	14		4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	581

210

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [µM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
9,5	25		4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol	475, 476
11	44		5-Cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida	532, 533
15	40		5-Cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	519, 520, 501
6,9	100		2-[3-(5-Etanosulfinil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida	454, 482
5.6	7		4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol	537, 535, 538

291

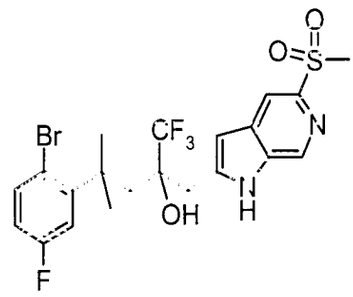
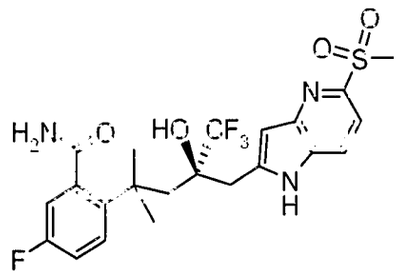
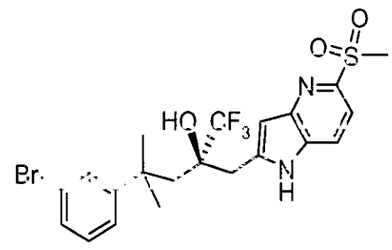
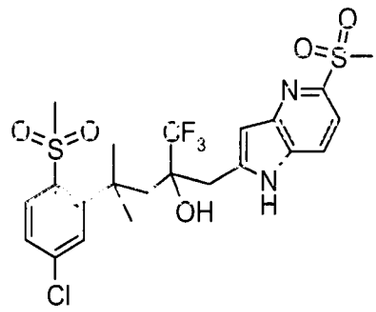
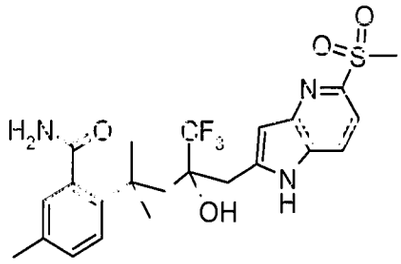
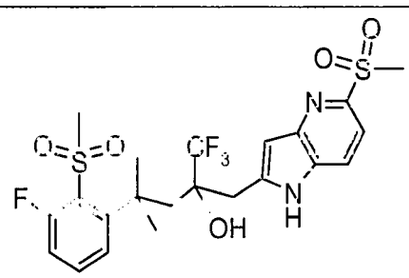
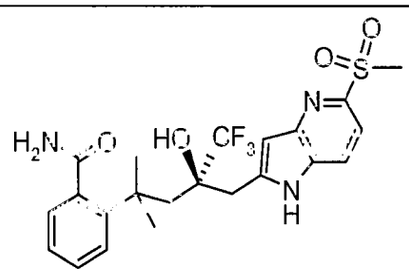
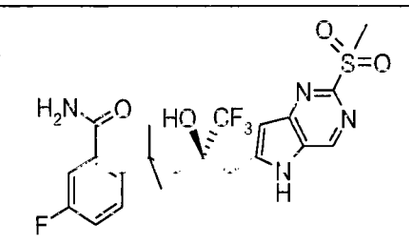
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [µM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
21	6		4-(2-Bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	539
7	27		5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetil-butil]benzamida	502
15	14		(*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	521
4,1	8		4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	553
8,5	58		5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	498

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 CI_{50} [µM]	**GR CI_{50} [nM]**	**Estructura**	**Nombre**	**m/z observado**
12	65		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	537
ND	32		2-[(*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	484
11	210		5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(2-metanosulfonil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	503
o su tautómero, profármaco, co-cristal o sal.				
ND = no determinado				

Los compuestos más preferidos de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

(*R*)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(2-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-Metil-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida;

5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;

5-Cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-Cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfinil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;

y

4-(2-Bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol,

o su tautómero, profármaco, co-cristal o sal.

Los compuestos más preferidos de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-Cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida; y

5-Cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida,

o su tautómero, profármaco, co-cristal o sal.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan en composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz, preferiblemente una cantidad farmacéuticamente eficaz, de un compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un método para modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

La invención también proporciona un método para tratar un estado de enfermedad o afección mediada por la función del receptor de glucocorticoides en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

Además, la invención también proporciona un método para tratar un estado de enfermedad o afección seleccionado entre: diabetes de tipo II, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades neurológicas, tumores adrenales y de la pituitaria y glaucoma, en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

La invención proporciona un método para tratar una enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo. En una realización preferida de la invención, la enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos se selecciona entre: (i) enfermedades pulmonares; (ii) enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades articulares; (iii) enfermedades alérgicas; (iv) enfermedades de vasculitis; (v) enfermedades dermatológicas; (vi) enfermedades renales; (vii) enfermedades hepáticas; (viii) enfermedades gastrointestinales; (ix) enfermedades proctológicas; (x) enfermedades oftálmicas; (xi) enfermedades de áreas del oído, nariz y garganta (ENT); (xii) enfermedades neurológicas; (xiii) enfermedades de la sangre; (xiv) enfermedades tumorales; (xv) enfermedades endocrinas; (xvi) trasplantes de órganos y tejidos y enfermedades de injerto

contra hospedador; (xvii) estados severos de choque; (xviii) terapia de sustitución; y (xix) dolor de origen inflamatorio. En otra realización preferida de la invención, la enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos se selecciona entre: diabetes de tipo I, osteoartritis, síndrome de Guillain-Barre, reestenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión de reperfusión, enfermedades de resorción ósea, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión de múltiples órganos debida a un traumatismo, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoféresis y transfusión de granulocitos.

La invención también proporciona métodos de tratamiento de los estados de enfermedad o afecciones mencionadas anteriormente en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo los métodos la administración secuencial o simultánea al paciente de: (a) una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo; y (b) un glucocorticoide farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un método para ensayar la función del receptor de glucocorticoides en una muestra, que comprende: (a) poner en contacto la muestra con una cantidad seleccionada de un compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo; y (b) detectar la cantidad del compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-

cristal o sal del mismo, unida a receptores de glucocorticoides en la muestra. En una realización preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo está marcado con un marcador selectivo seleccionado entre: un radiomarcador, una señal fluorescente, una señal quimioluminiscente, un cromóforo y un marcador de spin.

La invención también proporciona un método de formación de imágenes de la distribución de receptores de glucocorticoides en una muestra o paciente, comprendiendo el método: (a) poner en contacto la muestra o administrar a un paciente un compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo que tiene un marcador detectable; (b) detectar la distribución espacial y cantidad del compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo que tiene un marcador detectable unido a receptores de glucocorticoides en una muestra o paciente usando un medio de formación de imágenes para obtener una imagen; y (c) mostrar una imagen de la distribución espacial y cantidad del compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo que tiene un marcador selectivo unido a receptores de glucocorticoides en la muestra. En una realización preferida de la invención, el medio de formación de imágenes se selecciona entre: radioescintigrafía, formación de imágenes de resonancia magnética nuclear (MRI), tomografía computerizada (exploración CT) o tomografía de emisión de positrones (PET).

La invención también proporciona un kit para la determinación de diagnósticos *in vitro* de la función de

receptores de glucocorticoides en una muestra, que comprende: (a) una cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo; y (b) instrucciones para el empleo del kit de diagnóstico.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para preparar el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar 5-nitro-2-cloropiridina con etanotiolato de sodio para obtener 2-etilsulfanil-5-nitropiridina;

(b) hidrogenar la 2-etilsulfanil-5-nitropiridina para obtener 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina;

(c) hacer reaccionar la 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina con dicarbonato de di-*terc.*-butilo para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico;

(d) añadir *n*-butil-litio, gota a gota, a una solución del éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en un disolvente adecuado;

(e) añadir yodo en un disolvente adecuado, gota a gota, a la solución de la etapa (d), seguido de tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico; y

(f) combinar el éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, $NaIO_4$ y clooruro de rutenio (III) en un disolvente adecuado, seguido de agitación y tratamiento para obtener éster

terc.-butílico del ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para preparar el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar 5-nitro-2-cloropiridina con metanotiolato de sodio para obtener 2-metilsulfanil-5-nitropiridina;

(b) hidrogenar la 2-metilsulfanil-5-nitropiridina para obtener 6-metilsulfanilpiridin-3-ilamina;

(c) hacer reaccionar la 6-metilsulfanilpiridin-3-ilamina con dicarbonato de di-*terc.*-butilo para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico;

(d) añadir *n*-butil-litio, gota a gota, a una solución del éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en un disolvente adecuado;

(e) añadir yodo en un disolvente adecuado, gota a gota, a la solución de la etapa (d), seguido de tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico; y

(f) combinar el éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, $NaIO_4$ y

cloruro de rutenio (III) en un disolvente adecuado, seguido de agitación y tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámio.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: XRPD de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 2: DSC de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 3: TGA de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 4: ^{1}H RMN de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 5: ^{13}C RMN de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 6: representación ORTEP de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 7: XRPD de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 8: DSC de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura **9**: TGA de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 10: ^{1}H RMN de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 11: ^{13}C RMN de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 12: XRPD de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 13: DSC de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 14: TGA de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 15: ^{1}H RMN de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 16: ^{1}H RMN de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 17: ^{1}H RMN de isonicotinamida;

Figura 18: XRPD de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 19: DSC de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 20: TGA de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 21: ^{1}H RMN de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 22: ^{13}C RMN de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-

metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 23: Representación ORTEP de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 24: XRPD de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 25: DSC de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 26: TGA de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 27: ^{1}H RMN de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 28: ^{13}C RMN de co-cristal de ácido 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida acético; y

Figura 29: Representación ORTEP de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

Descripción detallada de la invención

Definición de expresiones y convenciones usadas

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria deben tener el significado que les dan los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, las siguientes expresiones tienen el significado indicado y se adhieren a las siguientes convenciones.

A. Expresiones y convenciones de nomenclatura química

En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono normalmente se especifica después del grupo, por ejemplo, alquilo C_1-C_{10} significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "inferior" aplicado a cualquier grupo que contiene carbono significa un grupo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, según sea apropiado para el grupo (es decir, un grupo cíclico debe tener al menos 3 átomos de carbono para constituir un anillo). En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, "alquilarilo" significa un radical monovalente de la fórmula Alk-Ar-, mientras que "arilalquilo" significa un radical monovalente de la fórmula Ar-Alk- (donde Alk es un grupo alquilo y Ar es un grupo arilo). Además, se considerará el uso de una expresión que designa un radical monovalente cuando es apropiado un radical divalente para designar el radical divalente respectivo y viceversa. A menos que se especifique otra cosa, en todas las fórmulas y

grupos se suponen y se aplican las definiciones convencionales de control de expresiones y las valencias de átomos estables convencionales.

Las expresiones "alquilo" o "grupo alquilo" significan un radical monovalente, de hidrocarburo, alifático, saturado, de cadena lineal o ramificada. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil(isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletil(terc-butilo) y similares. Puede abreviarse "Alk".

Las expresiones "alquileno" o "grupo alquileno" significan un radical divalente, de hidrocarburo, alifático, de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares, y como alternativa y equivalentemente puede indicarse en este documento como -(alquil)-.

El término "alcoxi" o la expresión "grupo alcoxi" significan un radical monovalente de la fórmula AlkO-, donde Alk es un grupo alquilo. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi y similares.

Las expresiones "aminocarbonilo", "alquilaminocarbonilo" y "dialquilaminocarbonilo" significan un radical monovalente de la fórmula $R_2NC(O)$-, donde cada R es independientemente hidrógeno o alquilo inferior.

Las expresiones "amino" o "grupo amino" significan un grupo $-NH_2$.

Las expresiones "alquilamino" o "grupo alquilamino" significan un radical monovalente de la fórmula (Alk)NH-, donde Alk es alquilo. Los grupos alquilamino ejemplares incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, terc-butilamino y similares.

Las expresiones "dialquilamino" o "grupo dialquilamino" significan un radical monovalente de la fórmula (Alk)(Alk)N-, donde cada Alk es independientemente alquilo. Los grupos dialquilamino ejemplares incluyen dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, dipropilamino, etilpropilamino y similares.

Las expresiones "amino sustituido" o "grupo amino sustituido" significan un radical monovalente de la fórmula $-NR_2$, donde cada R es independientemente un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o los sustituyentes especificados (pero donde ambos R no pueden ser hidrógeno). Los sustituyentes ejemplares incluyen alquilo, alcanoílo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y similares.

Las expresiones "halógeno" o "grupo halógeno" significan un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "halo" significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo se reemplazan con grupos halógeno.

Las expresiones "haloalquilo" o "grupo haloalquilo" significan un radical monovalente, de hidrocarburo, alifático, saturado, de cadena lineal o ramificada, donde uno o más átomos de hidrógeno de los mismos se reemplazan independientemente con átomos de halógeno. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como clorometilo, 1,2-dibromoetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, 2-yodobutilo, 1-cloro-2-bromo-3-fluoropentilo y similares.

Las expresiones "sulfanilo", "grupo sulfanilo", "tioéter" o "grupo tioéter" significan un radical divalente de fórmula -S-.

Las expresiones "alquiltio" o "grupo alquiltio" significan un radical monovalente de la fórmula AlkS-, donde Alk es alquilo. Los grupos ejemplares incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y similares.

Las expresiones "sulfonilo" o "grupo sulfonilo" significan un radical divalente de fórmula $-SO_2-$.

El término "alquilsulfonilo" o la expresión "grupo alquilsulfonilo" significa un radical monovalente de la fórmula $R-SO_2-$, en la que R es alquilo.

Las expresiones "sulfonilamino" o "grupo sulfonilamino" significan un radical divalente de fórmula $-SO_2NR-$, donde R es un hidrógeno o un grupo sustituyente.

Las expresiones "aminosulfonilo" o "grupo aminosulfonilo" significan un radical monovalente de la fórmula NR_2SO_2-, donde cada R es independientemente un hidrógeno o un grupo sustituyente.

El término "oxo" significa un radical oxígeno divalente de doble enlace de la fórmula (=O), por ejemplo, un ejemplo de un grupo alquilo sustituido con un "oxo" sería un grupo de la fórmula Alk-C(O)-Alk, en la que cada Alk es un alquilo.

Las expresiones "carbociclo" o "grupo carbocíclico" significan un radical monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 3 a 15 miembros que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o

bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el carbociclo puede unirse a cualquier átomo que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono sustituible que dé como resultado una estructura estable. La expresión comprende cicloalquilo (incluyendo espiro cicloalquilo), cicloalquileno, cicloalquenilo, cicloalquenileno, cicloalquinilo, cicloalquinileno y similares.

Las expresiones "cicloalquilo" o "grupo cicloalquilo" significan un radical monovalente, monocíclico o policíclico, de 3 a 15 miembros, saturado, alifático y estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que pueden comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el anillo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbornanilo, adamantilo, tetrahidronaftilo (tetralin), 1-decalinilo, biciclo[2.2.2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares.

Las expresiones "cicloalquileno" o "grupo cicloalquileno" significan un radical divalente, monocíclico o policíclico, de 3 a 15 miembros, alifático, saturado y estable que consiste únicamente en átomos de

carbono e hidrógeno, que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el anillo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquileno ejemplares incluyen ciclopentileno y similares.

Las expresiones "arilo" o "grupo arilo" significan un radical monovalente o divalente, carbocíclico, aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo o fenileno) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antranilo). A menos que se especifique otra cosa, el anillo arilo puede unirse a cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo y similares. Puede abreviarse "Ar".

Las expresiones "heteroarilo" o "grupo heteroarilo" significan un radical monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros, aromático y estable que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un radical monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el/los anillo(s) seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre,

donde cualquier heteroátomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o cuaternizado. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los heteroarilos ilustrativos y preferidos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, azaindolizinilo, indolilo, azaindolilo también conocidos como pirrolopiridinilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindoilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo, furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzodioxolanilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrothienopirimidinilo, indazolilo, azaindazolilo, diazaindazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benztiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, benzoxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, bencisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo,

cinnolinilo, azacinnolinilo, ftalazinilo, azafalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo, y similares.

Las expresiones "heterociclo", "grupo heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterociclilo" significan un anillo monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros, no aromático y estable que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tiene de uno a tres heteroátomos en el/los anillo(s) seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde cualquier heteroátomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o cuaternizado. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heterociclilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los heterociclos ilustrativos y preferidos incluyen pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo y similares.

La expresión "compuestos de Fórmula (I)" y expresiones equivalentes se entiende que abarcan los compuestos de

Fórmula (I), o bien individualmente, en alguna combinación, o todos ellos, según lo permita el contexto.

La expresión "compuestos de la invención" y expresiones equivalentes pretenden incluir compuestos de Fórmula (I) como se ha descrito en este documento, incluyendo los tautómeros, los profármacos, los co-cristales o las sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos e hidratos de los mismos, donde el contexto lo permita. En general y preferiblemente, se entiende que los compuestos de la invención y las fórmulas que designan los compuestos de la invención incluyen únicamente los compuestos estables de los mismos y excluyen los compuestos inestables, incluso si un compuesto inestable puede considerarse literalmente incluido por la fórmula del compuesto. De igual forma, se entiende que las referencias a intermedios, se reivindiquen o no por sí mismos, incluyen sus sales y solvatos, donde el contexto lo permita. Con fines de claridad, en algunas ocasiones se indican en el texto casos particulares cuando el contexto lo permita, pero estos casos son puramente ilustrativos y no pretenden excluir otros casos cuando el contexto lo permita. Los compuestos de la invención, según se describen y reivindican en esta memoria, se pretende que incluyan ambos compuestos con distribuciones isotópicas normales (naturales) de átomos, como también los correspondientes compuestos enriquecidos isotópicamente. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente memoria pretenden incluir también compuestos que se diferencian solamente por estar enriquecidos con ciertos isótopos de un átomo determinado. Por ejemplo, los compuestos que tienen las

presentes estructuras para el reemplazo de hidrógeno (^{1}H) por deuterio (^{2}H) o tritio (^{3}H), o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención de acuerdo con procedimientos bien consolidados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente descritos en esta memoria, por ejemplo, aquellos a los cuales se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejido de sustrato. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proveer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo*, menor toxicidad, o requerimientos de dosis inferiores (véase *Nature*, **458**, 269 (2009)).

Las expresiones "opcional" u "opcionalmente" significan que el suceso o las circunstancias descritas posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluya casos donde se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o sin sustituir y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

Las expresiones "compuesto estable" o "estructura estable" significan un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la

formulación en un agente terapéutico o de diagnóstico eficaz. Por ejemplo, un compuesto que tenga una "valencia libre" o sea un carbanión no es un compuesto contemplado por la invención.

La expresión "sustituido" significa que uno o más hidrógenos sobre un átomo de un grupo o resto, designado específicamente o no, se reemplaza con una selección del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Si se muestra que un enlace a un sustituyente cruza el enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se muestra sin indicar el átomo mediante el que dicho sustituyente se une al resto del compuesto, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo de dicho sustituyente. Por ejemplo, cuando el sustituyente es piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, a menos que se especifique otra cosa, tal grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo puede estar unido al resto del compuesto de la invención mediante cualquier átomo de tal grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo. Generalmente, cuando cualquier sustituyente o grupo aparece más de una vez en cualquier constituyente o compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0 a 2 R, entonces dicho grupo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R, y R, en cada caso, se selecciona independientemente de la lista definida de posibles R. Además, si un grupo se muestra sustituido con un grupo R

C_1-C_5 (p. ej., alquiltio C_1-C_5), entonces dicho grupo está opcionalmente sustituido con grupos R C_1, C_2, C_3, C_4 o C_5 (p. ej., alquiltio C_1, C_2, C_3, C_4 o C_5). Dichas combinaciones de sustituyentes y/o variables, sin embargo, se permiten únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En una realización específica, la expresión "aproximadamente" significa dentro de 20%, preferiblemente dentro de 10%, y más preferiblemente dentro de 5% de un valor o intervalo dado.

El rendimiento de cada una de las reacciones descritas en este documento se expresa en forma de un porcentaje del rendimiento teórico.

B. Expresiones y convenciones de co-Cristales, sal, profármaco, derivado y solvato

Las expresiones "profármaco" o "derivado de profármaco" significan un derivado o vehículo unido covalentemente del compuesto parental o fármaco activo que experimenta al menos alguna biotransformación antes de presentar su efecto o efectos farmacológicos. En general, estos profármacos tienen grupos escindibles metabólicamente y se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto parental, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, y generalmente incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos parentales. El profármaco se formula con los objetivos de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el seguimiento por parte del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad de órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, aumentar la hidrosolubilidad) y/o reducir los efectos secundarios (por ejemplo, la toxicidad). En

general, los profármacos por sí mismos pueden tener una actividad biológica débil o nula y son estables en las condiciones normales. Los profármacos pueden prepararse fácilmente a partir de los compuestos parentales usando métodos conocidos en la técnica tales como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente el Capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder *et al.* (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente pág. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Vol. 1 y págs. 172-178 y págs. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, incorporándose cada uno como referencia en su totalidad.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, significa un profármaco de un compuesto de la invención que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, es adecuado para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin que se produzca toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaz para el uso para el que está destinado, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible.

La expresión "sal" significa una forma iónica del compuesto parental o el producto de la reacción entre el compuesto parental y un ácido o base adecuada para obtener la sal de ácidos o la sal de bases del compuesto parental. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de los compuestos parentales que contienen un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales se preparan por reacción de la base libre o el compuesto parental ácido con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base orgánica o inorgánica formadora de sal deseada en un disolvente adecuado en diversas combinaciones de disolventes.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un compuesto de la invención que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, es adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin que se produzca toxicidad indebida, irritación, respuestas alérgicas y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite y eficaz para el uso para el que está destinada. La expresión incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Como los compuestos de la presente invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sal, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale al uso de la forma de base. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas, por ejemplo, en S.M. Birge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, págs. 1-19, que se

incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

La expresión "sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" significa las sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que no son indeseables biológicamente o de otra manera, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisúlfico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares.

La expresión "sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" significa las sales que

retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres y que no son indeseables biológicamente o de otra forma, formadas con bases inorgánicas tales como amoníaco o hidróxido, carbonato, o bicarbonato de amonio o un catión de metal tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos amina cuaternaria, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se encuentran en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, diciclohexilamina, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, resinas de poliamina y similares. Son bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

La expresión "solvato" significa una asociación física de un compuesto con una o más moléculas disolventes o un

complejo de estequiometría variable formado mediante un soluto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) y un disolvente, por ejemplo, agua, etanol o ácido acético. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando en la red cristalina del sólido cristalino se incorporan una o más moléculas de disolvente. En general, el disolvente seleccionado no interfiere con la actividad biológica del soluto. Los solvatos incluyen tanto solvatos en fase de solución como solvatos que pueden aislarse. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

El término "co-cristal" significa un material cristalino comprendido por uno o más compuestos de la invención y uno o más formadores de co-cristales únicos que pueden incluir moléculas ácidas, básicas o neutras que son sólidas o líquidas a temperatura ambiente. Por consiguiente, los co-cristales abarcan compuestos moleculares, complejos moleculares, solvatos, compuestos de inclusión, compuestos de canal, catratos y posiblemente otros tipos de cristales de componentes múltiples.

La expresión "co-cristal farmacéutico" significa co-cristales que comprenden uno o más formadores de co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención que se analizan a continuación incluyen la base libre o ácido de los mismos, sus sales, co-cristales y profármacos y pueden incluir átomos de azufre oxidados o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura, aunque no se indique o se muestra explícitamente, particularmente las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichas formas,

particularmente las formas farmacéuticamente aceptables, pretenden incluirse en las reivindicaciones adjuntas.

C. Expresiones y convenciones de isómeros

El término "isómeros" significa compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero difieren con respecto a la organización o configuración de los átomos en el espacio. La expresión incluye estereoisómeros e isómeros geométricos.

Las expresiones "estereoisómero" o "isómero óptico" significan un isómero estable que tiene al menos un átomo quiral o rotación restringida que da lugar a planos disimétricos perpendiculares (por ejemplo, ciertos bifenilos, alenos y compuestos espiro) y puede rotar la luz polarizada en el plano. A causa de los centros asimétricos y otra estructura química existentes en los compuestos de la invención que pueden dar lugar a estereoisomería, la invención contempla estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención y sus sales incluyen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos y en forma de mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Típicamente, dichos compuestos se prepararán en forma de una mezcla racémica. Si se desea, sin embargo, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse en forma de estereoisómeros puros, es decir, en forma de enantiómeros o diastereómeros individuales, o en forma de mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Como se analiza con más detalle a continuación, los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos que

contienen los centros quirales deseados o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación o resolución, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, uso de agentes de resolución quiral, o separación directa de los enantiómeros o columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o se fabrican por los métodos que se describen a continuación y se resuelven por técnicas bien conocidas en la técnica.

La expresión "enantiómeros" significa un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Los términos "diastereoisómeros" o "diastereómeros" significan isómeros ópticos que no son imágenes especulares el uno del otro.

Las expresiones "mezcla racémica" o "racemato" significan una mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros individuales.

La expresión "mezcla no racémica" significa una mezcla que contiene partes desiguales de enantiómeros individuales.

La expresión "isómero geométrico" significa un isómero estable que resulta de la libertad restringida de rotación alrededor de dobles enlaces (por ejemplo, *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno) o en una estructura cíclica (por ejemplo, *cis*-1,3-diclorociclobutano y *trans*-1,3-diclorociclobutano). Ya que pueden estar presentes dobles enlaces carbono-carbono (olefínicos), dobles enlaces C=N, estructuras cíclicas y similares en los compuestos de la invención, la invención contempla cada uno de los diversos isómeros

geométricos estables y mezclas de los mismos que resultan de la organización de los sustituyentes alrededor de estos dobles enlaces y en estas estructuras cíclicas. Los sustituyentes y los isómeros se designan usando la convención *cis/trans* o usando el sistema *E* o *Z*, donde la expresión "*E*" significa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace, y la expresión "*Z*" significa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace. Una discusión minuciosa sobre isomería *E* y *Z* se proporciona en J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 4ª ed., John Wiley & Sons, 1992, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Varios de los siguientes ejemplos representan isómeros *E* individuales, isómeros *Z* individuales y mezclas de isómeros *E/Z*. La determinación de los isómeros *E* y *Z* puede realizarse por métodos analíticos tales como cristalografía de rayos X, ^{1}H RMN y ^{13}C RMN.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautomérica. Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención incluyen todos estos tautómeros.

Es bien conocido en la técnica que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. De esta manera, por ejemplo, los enantiómeros a menudo presentan una actividad biológica notablemente diferente, incluyendo diferencias en propiedades farmacocinéticas, que incluyen el metabolismo, unión a proteínas y similares, y propiedades farmacológicas, que incluyen el tipo de actividad presentada, el grado de actividad, la toxicidad y

similares. De esta manera, un experto en la técnica apreciará que un enantiómero puede ser más activo o puede presentar efectos beneficiosos cuando está en mayor cantidad que el otro enantiómero o cuando se separa del otro enantiómero. Además, un especialista en la técnica sabrá cómo separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la invención a partir de esta descripción y del conocimiento de la técnica anterior.

De esta manera, aunque puede usarse la forma racémica del fármaco, normalmente es menos eficaz que administrar una cantidad igual de un fármaco enantioméricamente puro; de hecho, en algunos casos, un enantiómero puede ser farmacológicamente inactivo y serviría meramente como simple diluyente. Por ejemplo, aunque se ha administrado anteriormente ibuprofeno en forma de un racemato, se ha demostrado que sólo el isómero *S* del ibuprofeno es eficaz como agente antiinflamatorio (en el caso del ibuprofeno, sin embargo, aunque el isómero *R* es inactivo, se convierte *in vivo* en el isómero *S*, de esta manera, la rapidez de acción de la forma racémica del fármaco es menor que la del isómero *S* puro). Además, las actividades farmacológicas de los enantiómeros pueden tener actividad biológica distinta. Por ejemplo, la *S*-penicilamina es un agente terapéutico para la artritis crónica, mientras que la *R*-penicilamina es tóxica. De hecho, algunos enantiómeros purificados tienen ventajas sobre los racematos, ya que se ha informado que los isómeros individuales purificados tienen una penetración transdérmica más rápida en comparación con la mezcla racémica. Véanse las patentes de Estados Unidos N° 5.114.946 y 4.818.541.

De esta manera, si un enantiómero es farmacológicamente más activo, menos tóxico, o tiene una disposición preferida en el cuerpo con respecto al otro enantiómero, debería ser terapéuticamente más beneficioso administrar preferentemente ese enantiómero. De esta manera, el paciente que experimenta el tratamiento se expondría a una dosis total inferior del fármaco y a una dosis inferior de un enantiómero que es posiblemente tóxico o un inhibidor del otro enantiómero.

La preparación de enantiómeros puros o mezclas de exceso enantiomérico (ee) o pureza enantiomérica deseada se realiza mediante uno o más de los muchos métodos de (a) separación o resolución de enantiómeros, o (b) síntesis enantioselectiva conocida por los especialistas en la técnica, o una combinación de los mismos. Estos métodos de resolución generalmente se basan en el reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, cromatografía usando fases estacionarias quirales, formación de complejos hospedante-huésped enantioselectivos, resolución o síntesis usando auxiliares quirales, síntesis enantioselectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática, o cristalización enantioselectiva espontánea. Dichos métodos se describen, en general, en Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2ª Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T. E. Beesley y R. P. W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000, Además, existen métodos, igualmente bien conocidos, para la cuantificación del exceso enantiomérico o la pureza, por ejemplo CG, HPLC, CE o RMN, y la asignación de configuración absoluta y

conformación, por ejemplo CD ORD, cristalografía por rayos X o RMN.

En general, se incluyen todas las formas tautoméricas y las formas isoméricas y mezclas, ya sean isómeros geométricos o estereoisómeros individuales o mezclas racémicas o no racémicas, de una estructura química o compuesto, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica en el nombre o la estructura del compuesto.

D. Expresiones y convenciones de administración farmacéutica, diagnóstico y tratamiento

La expresión "paciente" incluye tanto seres humanos como mamíferos no humanos.

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención en cuyo contexto se administra o se usa, que es suficiente para conseguir el efecto o resultado deseado. Dependiendo del contexto, la expresión cantidad eficaz puede incluir o puede ser sinónimo de una cantidad farmacéuticamente eficaz o una cantidad eficaz para realizar un diagnóstico.

Las expresiones "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significan una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para realizar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos para los que tienen utilidad los compuestos. Tal cantidad debe ser suficiente para activar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente que esté buscando un investigador o médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará

dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición usada para la administración, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado de enfermedad o trastorno a tratar y su gravedad, los fármacos usados en combinación o al mismo tiempo que los compuestos de la invención, y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Esta cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse rutinariamente por un especialista habitual en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta descripción.

La expresión "cantidad eficaz para realizar un diagnóstico" significa una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se usa en un método, aparato o ensayo de diagnóstico, es suficiente para conseguir el efecto diagnóstico deseado o la actividad biológica deseada necesaria para el método, aparato o ensayo de diagnóstico. Esta cantidad debe ser suficiente para inducir la respuesta biológica o médica en un método, aparato o ensayo de diagnóstico, que puede incluir una respuesta biológica o médica en un paciente o en un tejido o sistema *in vitro* o *in vivo*, que está buscando un investigador o un médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad eficaz para realizar un diagnóstico variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, el método, aparato o ensayo de diagnóstico usado, la composición usada para administración, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración de la administración,

los fármacos y otros compuestos usados en combinación con o al mismo tiempo que los compuestos de la invención, y, si el objeto de la administración del agente de diagnóstico es un paciente, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente. Esta cantidad eficaz para realizar un diagnóstico puede determinarse rutinariamente por un especialista habitual en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta descripción.

La expresión "modular" significa la capacidad de un compuesto de alterar la función del receptor de glucocorticoides, por ejemplo, por medio de la unión y estimulación o inhibición de las respuestas funcionales del receptor de glucocorticoides.

La expresión "modulador" en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que modula la función del receptor de glucocorticoides. Como tales, los moduladores incluyen, pero sin limitación, agonistas, agonistas parciales, antagonistas y antagonistas parciales.

La expresión "agonista", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que, cuando se une al receptor de glucocorticoides, potencia o aumenta la función del receptor de glucocorticoides. Como tales, los agonistas incluyen agonistas parciales y agonistas totales.

La expresión "agonista total", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que provoca la respuesta estimuladora máxima del receptor de glucocorticoides,

aunque estén presentes receptores de glucocorticoides libres (no ocupados).

La expresión "agonista parcial", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que no puede provocar una respuesta estimuladora máxima del receptor de glucocorticoides, incluso a concentraciones suficientes como para saturar los receptores de glucocorticoides presentes.

La expresión "antagonista", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que inhibe o reprime directa o indirectamente la función del receptor de glucocorticoides. Como tales, los antagonistas incluyen antagonistas parciales y antagonistas totales.

La expresión "antagonista total", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que provoca la respuesta inhibidora máxima del receptor de glucocorticoides, aunque estén presentes receptores de glucocorticoides libres (no ocupados).

La expresión "antagonista parcial", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que no puede provocar una respuesta inhibidora máxima del receptor de glucocorticoides, incluso a concentraciones suficientes como para saturar los receptores de glucocorticoides presentes.

La expresión "tratamiento" significa el tratamiento de un estado de enfermedad en un paciente e incluye:

(i) la prevención de que se produzca un estado de enfermedad en un paciente, en particular, cuando dicho

paciente está predispuesto genéticamente o de otra forma al estado de enfermedad pero aún no se le ha diagnosticado;

(ii) la inhibición o mejora del estado de enfermedad en un paciente, es decir, la detención o la ralentización de su desarrollo; o

(iii) el alivio del estado de enfermedad en un paciente, es decir, causando la regresión o curación del estado de enfermedad.

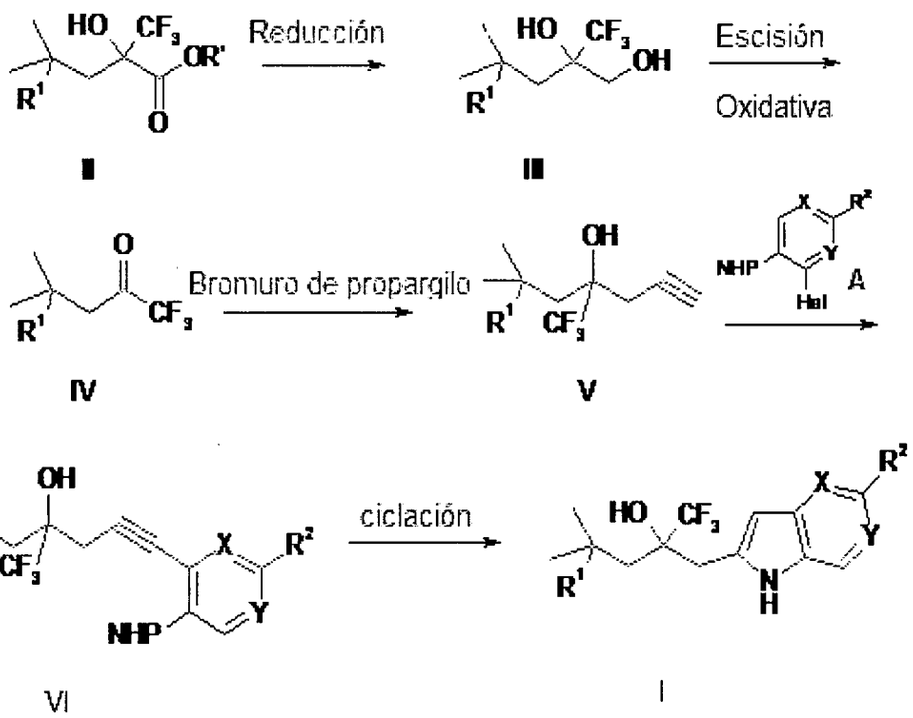
Métodos sintéticos generales para elaborar los compuestos de Fórmula (I)

La invención también proporciona procedimientos para elaborar compuestos de Fórmula (I). En todos los esquemas, a menos que se especifique otra cosa, R^{1}, R^{2}, X e Y en las fórmulas que se muestran a continuación tienen los significados de R^{1}, R^{2}, X e Y en la Fórmula (I) de la invención descrita anteriormente en este documento. Los intermedios usados en la preparación de los compuestos de la invención están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados. A menos que se especifique otra cosa, un especialista en la técnica puede elegir fácilmente los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. En la sección de "Ejemplos experimentales" se proveen procedimientos específicos. Típicamente, el progreso de la reacción puede controlarse por cromatografía de capa fina (TLC), si se desea, y los

intermedios y productos pueden purificarse por cromatografía sobre gel de sílice y/o por recristalización.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante el método indicado en el Esquema I.

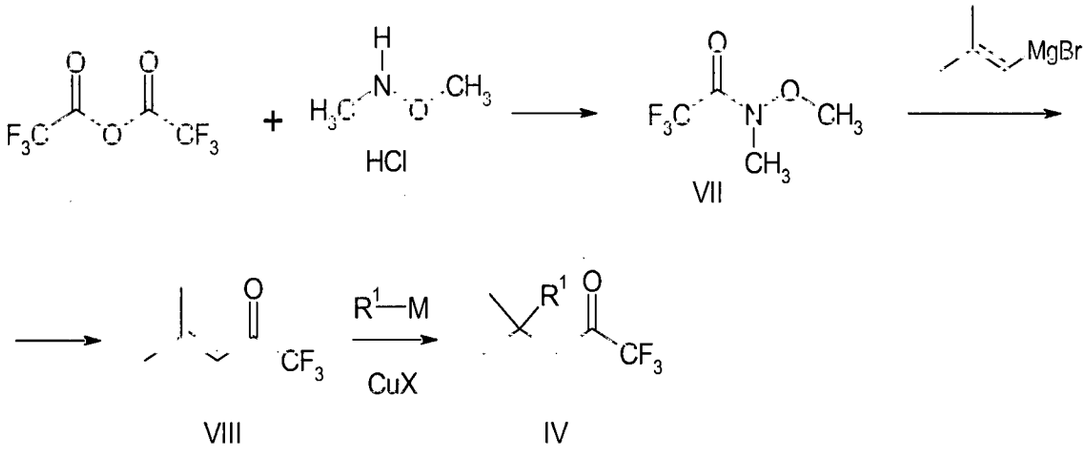


Esquema I

Como se ilustra en el Esquema I, un intermedio de éster de Fórmula (II) donde R' es Me o Et, se reduce con un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio, en un disolvente adecuado, tal como THF o éter dietílico, para producir el 1,2-diol de Fórmula (III). La escisión oxidativa de 1,2-dioles se conoce en la técnica y puede lograrse con ácido peryódico o tetraacetato de plomo, por ejemplo, en un disolvente adecuado, tal como metanol, para proveer la cetona (IV). La reacción de la cetona (IV) con un alquino adecuado, tal como bromuro de propargilo, en un disolvente adecuado, en presencia de metales adecuados, tales como aluminio, y sales adecuadas, tales como cloruro

mercúrico, provee un alquino de Fórmula (V). La reacción del alquino de Fórmula (V) con un haluro de heteroarilo apropiadamente sustituido (A), donde P es un grupo protector en la amina y A es Br o I, en un disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada, proporciona un compuesto de Fórmula (VI). La ciclación del compuesto de Fórmula (VI), en un disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada, proporciona un compuesto de Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse mediante el método indicado en el Esquema II.

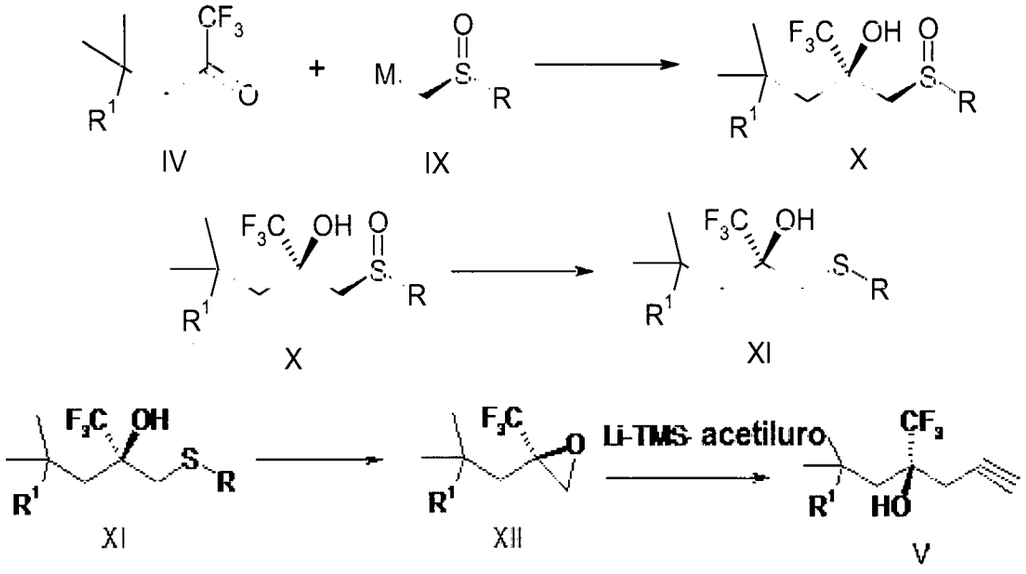


Esquema II

En este planteamiento, se acoplan anhídrido trifluoroacético e hidrocloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina bajo condiciones básicas para proporcionar trifluoroacetamida (VII). La amida Weinreb (VII) se hace reaccionar con un bromuro de dimetil vinil magnesio para proveer el intermedio trifluorometilenona (VII). El intermedio trifluorometilenona (VII) se trata con un reactivo de organocobre, derivado de un reactivo Grignard u organolitio, tratando con una sal de cobre, para proporcionar el producto de adición de 1,4 (IV). Este intermedio de trifluoro cetona (IV) se transforma en un

compuesto de Fórmula (I) mediante las etapas que se muestran en el Esquema I.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse mediante el método indicado en el Esquema III.

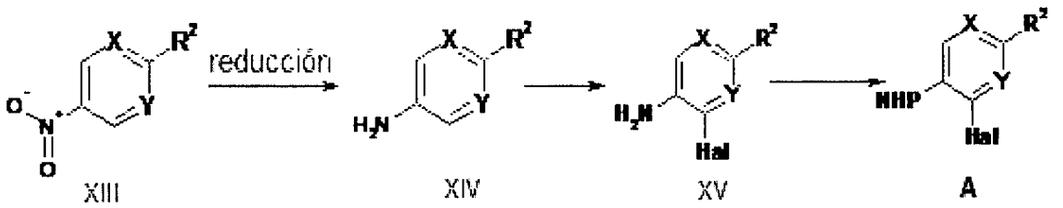


Esquema III

Como se ilustra en el Esquema III, haciendo reaccionar el intermedio de Fórmula (IV) con una fuente aniónica de sulfóxido quiral (IX) en presencia de una base adecuada, tal como LDA, en un disolvente adecuado, tal como THF, se provee un compuesto de Fórmula (X). La reducción del sulfóxido de Fórmula (X) con agentes reductores adecuados proporciona el compuesto de Fórmula (XI). La reacción del compuesto de Fórmula (XI) con reactivos tales como tetrafluoroborato de trimetiloxonio en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, proporciona el epóxido de Fórmula (XII). Se puede llevar a cabo la reacción análoga para elaborar el epóxido isomérico. La reacción del epóxido (XII) con un nucleófilo adecuado, tal

como trimetilsililacetiluro de litio, en un disolvente adecuado, provee un alquino de Fórmula (V) que luego se transforma a un compuesto de Fórmula (I) por el método señalado en el Esquema I.

El intermedio de heteroaril haluro apropiadamente sustituido (A) se puede preparar por el método que se muestra en el Esquema IV.



Esquema IV

Como se señala en el Esquema IV, el compuesto nitro de partida (XIII) se reduce bajo condiciones de reacción convencionales y catalizador, para proveer la correspondiente amina de Fórmula (XIV). La halogenación del intermedio de Fórmula (XIV), usando un reactivo adecuado, en un disolvente adecuado, provee un compuesto halogenado de Fórmula (XV). La protección del grupo amino del compuesto de Fórmula (XV) con un grupo protector adecuado, bajo condiciones convencionales, proporciona el intermedio sustituido deseado de Fórmula (A).

La preparación de cristales iniciadores útiles para elaborar, por ejemplo, compuestos co-cristalinos dentro del alcance de la invención, se puede lograr mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica de preparación de compuestos orgánicos cristalinos. Los métodos evaporativos implican la selección de disolventes o mezclas de disolventes para optimizar las condiciones de desarrollo de cristales para disolver el compuesto, permitiendo la evaporación lenta del disolvente, y posiblemente aumentando

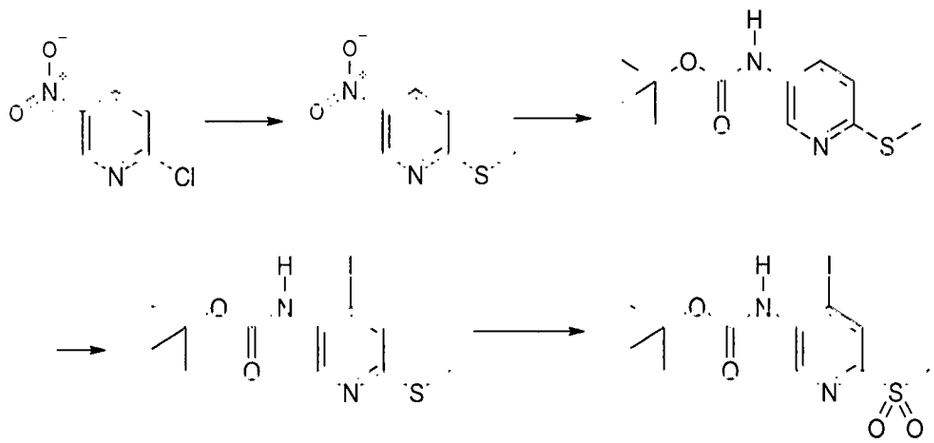
la cantidad de sitios de nucleación raspando las superficies expuestas del recipiente de vidrio. Los métodos de difusión de líquido y vapor en general requieren hallar dos sistemas disolventes en los que el compuesto es soluble en un sistema pero insoluble en el otro (los dos sistemas disolventes son inmiscibles o prácticamente inmiscibles para la difusión de líquido y miscibles para la difusión de vapor). Desarrollo de cristales en la interfaz entre las soluciones en métodos de difusión de líquido. La difusión de vapor requiere disolver el compuesto en un sistema disolvente en un recipiente, sellar este recipiente dentro de un recipiente más grande que contiene otro sistema disolvente y permitir que el vapor del disolvente del recipiente más grande se disemine en la solución en el recipiente interno, causando que el compuesto se cristalice. Los métodos de difusión de gel implican disminuir en gran medida el índice al cual los reaccionantes se combinan, haciendo que los reaccionantes se diseminen a través de una barrera de gel. Los métodos de gradiente térmico incluyen enfriar lentamente las soluciones selladas, saturadas, someter a reflujo soluciones saturadas, y sublimación.

Con el fin de que la presente invención se entienda más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son para fines de realizaciones ilustrativas de esta invención, y no se han construido como limitación del alcance de la invención de ningún modo, como se reconocerá por un especialista en la técnica, los reactivos o condiciones particulares podrían modificarse según sea necesario para los compuestos individuales. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden

prepararse fácilmente por los especialistas en la técnica a partir de materiales disponibles en el mercado.

Ejemplos experimentales

Ejemplo 1: Preparación de éster terc-butílico de ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico



M+1 = 399,7

La sal de sodio de metiltiol (como solución al 15% en agua, 70 g, 150 mmol), 2-cloro-5-nitropiridina (20 g, 126 mmol) y tetrahidrofurano (THF; 300 mL) se combinaron en un matraz de 500 mL Erlenmeyer equipado con una varilla agitadora. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura normal. La mezcla de reacción se diluyó vertiéndola en 750 mL de éter dietílico y 200 mL de NaOH 1N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 200 ml de NaOH 1 N. Se concentró usando dos porciones de 50 mL de metanol como refuerzo. La pasta amarilla se redisolvió en 100 mL de metanol y el producto precipitó con 500 mL de solución de cloruro de amonio 1N. La 2-metilsulfanil-5-nitropiridina amarilla (20,9 g, 97%) se recogió por filtración y se lavó con dos porciones de 200 mL de agua, se secó en una corriente de aire y se usó sin manipulación adicional.

Se mezclaron 2-metilsulfanil-5-nitropiridina (20,9 g, 123 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (39,9 g, 183 mmol) y Pd (al 10% sobre carbono, 7,5 g, 7,0 mmol) en un frasco de hidrogenación en 250 mL de metanol, y se agitó a 50 psi durante 24 horas. La mezcla se filtró sobre un adyuvante de filtro CELITE®, usando metanol para lavar. Se añadieron otros 10 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo al filtrado y se agitó durante 16 horas. La solución se concentró usando tres porciones de 50 mL de cloruro de metileno como refuerzo. La pasta amarilla se disolvió en 70 mL de cloruro de metileno y, agitando, se añadieron 350 mL de hexanos. Al cabo de algunos minutos, precipitó un material microcristalino fino. Después de agitar durante 40 minutos, el sólido se recogió por filtración y el sólido se lavó con dos porciones de 30 mL de hexanos. El sólido se secó en una corriente de aire (18,6 g). El filtrado se concentró hasta una pasta amarilla, se redisolvió en aproximadamente 20 mL de cloruro de metileno y se añadieron 250 mL de hexanos para formar una segunda cosecha de producto. Este sólido se recogió por filtración y se lavó con dos porciones de 30 mL de hexanos para dar 3,4 gramos del producto deseado. Las dos cosechas se combinaron y secaron a vacío a 80°C durante 1 hora para dar éster terc-butílico de ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico (22 g, 75%).

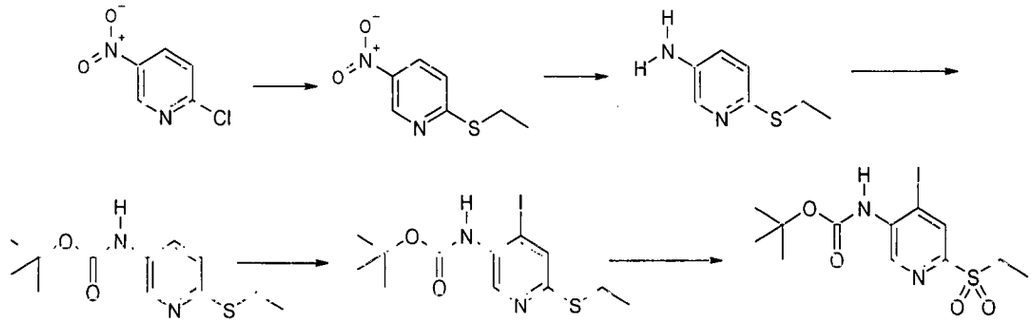
Se suspendió éster terc-butílico de ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico (22,0 g, 91,5 mmol) en 350 mL de éter dietílico anhidro en un matraz de 1 L equipado con una varilla agitadora. El sistema se selló con una tapa y se lavó con una corriente de argón durante

10 minutos y se selló en argón. Se añadió TMEDA (34,5 mL, 229 mmol) con jeringa y la mezcla resultante se enfrió hasta -78°C. Se añadió *n*-butil-litio (91,5 mL, 229 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas y se enfrió hasta -78°C. Se cargó con yodo un segundo matraz de fondo redondo (34,8 g, 137,0 mmol), se selló con una tapa y se añadieron 60 mL de THF anhidro. Se disolvió el yodo sonicando durante 2 minutos. Esta solución se transfirió a la mezcla preparada anteriormente por presión con argón positiva y aguja de dos extremos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, momento en el cual se eliminó el baño de hielo seco/acetona y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante las siguientes 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 350 mL de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se añadieron 20 g de tiosulfato sódico con otros 200 mL de agua. Las capas se mezclaron completamente agitando durante 10 minutos y luego se separaron. La capa acuosa se lavó con 500 mL de éter dietílico y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron a vacío. El residuo anaranjado se purificó sobre sílice para dar éster terc-butílico de ácido 6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (8,0 g, 24%) como un aceite espeso.

A una solución de éster terc-butílico de ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico (8,0 g, 21,8 mmol) en 150 mL de MeCN y 50 mL de agua se le añadió $NaIO_4$ (11,8, 55,0 mmol) seguido de la adición de cloruro de rutenio (III) ($RuCl_3$; 0,275 g, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente normal durante 75 minutos. La

mezcla de reacción se diluyó con 350 mL de éter dietílico y 200 mL de agua, se mezcló completamente, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con dos porciones de 200 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron a vacío para obtener una pasta negruzca. La pasta negruzca se redisolvió en 100 mL de éter dietílico y se filtró a través de una torta de adyuvante de filtro CELITE®. El filtrado se concentró a vacío y se redisolvió en 50 mL de cloruro de metileno. Esta solución se drenó lentamente a través de un cartucho de 40 g de SiO_2 usando un total de 250 mL de cloruro de metileno en alícuotas de 20 mL. El filtrado prácticamente incoloro se concentró a vacío hasta aproximadamente 20 mL y el producto precipitó con hexanos (120 mL). El sólido blanco se recogió por filtración y se secó. El filtrado se concentró a vacío y se redisolvió en 10 mL de cloruro de metileno y se aisló una segunda cosecha de producto, precipitando con 75 mL de hexanos. Las dos cosechas se combinaron para dar éster terc-butílico de ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico en forma de un sólido blanco (6,1 g, 70%). MS (ES$^+$) m/z 399,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: Preparación de éster terc-butílico de ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico



M+1 = 255 M+1 = 381 M+1 = 413

A una mezcla agitada de etanotiolato de sodio (15,9 g; 0,189 mol) en 250 mL de THF y 100 mL de agua, a 0°C-5°C, se le añadió 5-nitro-2-cloropiridina (25,0 g; 0,158 mol). Después de 2 horas, la mezcla se vertió en 1200 mL de agua enfriada con hielo, se agitó durante 15 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó a vacío para proveer 2-etilsulfanil-5-nitropiridina, que se utilizó sin purificación adicional (28,1 g; 96%).

Se hidrogenó una mezcla de 2-etilsulfanil-5-nitropiridina (57,4 g) y Pd al 10% sobre carbono (10,0 g; húmedo) en 1000 mL de etanol a 50 psi durante 20 horas y se filtró sobre un adyuvante de filtro CELITE®. La solución de 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina se usó sin purificación adicional.

Se agitó una solución de 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina (48,1 g; 0,312 mol) en 1000 mL de etanol (de la reacción anterior) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (85,9 g; 0,393 mol) a temperatura ambiente normal durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y el éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico sólido se usó sin purificación adicional (79,4 g; 100%). MS (ES^+) m/z 255 $[M+H]^+$.

A éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico (27,6 g; 0,108 mol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (27 mL; 0,180 mol) en 300 mL de éter dietílico, a -78°C, se le añadió gota a gota *n*-butil-litio (100 mL de una solución 2,5 M en hexanos; 0,25 mol). La mezcla se agitó mecánicamente durante 15 minutos, se calentó hasta 0°C-5°C, se agitó durante 3 horas, se enfrió hasta -78°C y se añadió yodo (60,6 g; 0,239 mol) gota a gota en 300 ml de éter dietílico. La mezcla se calentó

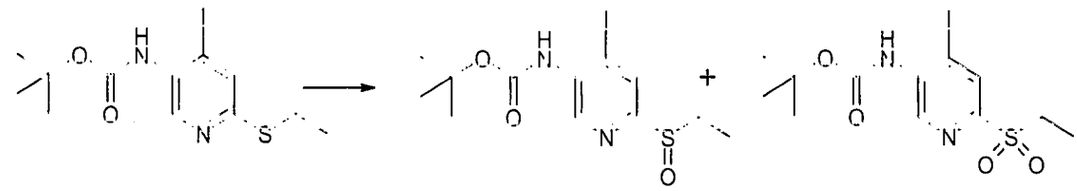
lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó durante una noche y se inactivó con cloruro de amonio acuoso y éter dietílico. La capa orgánica se lavó con metabisulfito de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$). La eliminación de los volátiles a vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía CombiFlash usando acetato de etilo y hexanos como el eluyente. Las fracciones ricas de producto se concentraron a vacío para proveer éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (27,7 g; 67%). MS (ES^+) m/z 381 $[M+H]^+$.

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (27,6 g; 72,5 mmol), $NaIO_4$ (34,1 g; 159 mmol) y cloruro de rutenio (III) (0,753 g; 3,62 mmol), en 450 mL de acetonitrilo y 210 mL de agua, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con éter dietílico y cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se trató con carbón decolorante y se filtró sobre un adyuvante de filtro CELITE®. La eliminación de los volátiles a vacío proporcionó éster terc-butílico de ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (25,4 g; 84%). MS (ES^+) m/z 413 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga: éster terc-butílico de ácido 6-propanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico y éster terc-butílico de ácido 6-(propano-2-sulfonil)-4-yodopiridin-3-il)carbámico; el éster terc-butílico de ácido 6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico puede también prepararse usando este procedimiento.

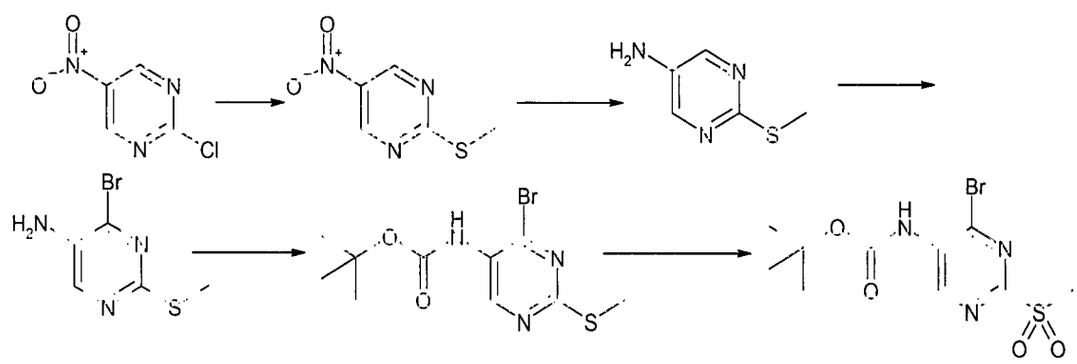
267

Ejemplo 3: Preparación de éster terc-butílico de ácido (6-etanosulfinil-4-yodopiridin-3-il)carbámico



Una mezcla de éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (8,7 g; 22,9 mmol) y $NaIO_4$ (12,2 g; 57,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente en 175 mL de acetonitrilo y 53 mL de agua durante 15 minutos. Se añadió cloruro de rutenio (III) (0,322 g; 1,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (CH_2Cl_2). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía Flash para dar éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (4,5 g, 52%), éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfinil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (1,7 g, 18%) y éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (1,8 g, 20%).

Ejemplo 4: Preparación de éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2-metanosulfonilpirimidin-5-il)carbámico



Se enfrió una solución de 5 g (31,3 mmol) de 2-cloro-5-nitropirimidina en 50 mL de THF hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 2,26 g (32,3 mmol) de tiometóxido de sodio. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se controló por LCMS, indicando la formación del producto deseado. La mezcla se diluyó con 250 mL de éter dietílico y precipitó un sólido. El sólido se eliminó por filtración y se enjuagó con diclorometano. El filtrado se concentró a vacío para proveer 5,3 g (99%) de 2-metilsulfanil-5-nitropirimidina.

A una solución de 5 g (29,2 mmol) de 2-metilsulfanil-5-nitropirimidina en 200 mL de etanol absoluto y 120 mL de ácido acético glaciar se añadieron 16,31 g (292 mmol) de hierro en polvo y la mezcla se calentó en un baño de aceite que se mantuvo a 80°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con 250 mL de acetato de etilo y se filtró a través de un adyuvante de filtro CELITE®. El filtrado se lavó con dos porciones de 100 mL de agua, y el pH de la capa orgánica se ajustó añadiendo solución saturada acuosa de carbonato sódico hasta que el pH fue 8. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 2,1 g (51%) de 2-metilsulfanilpirimidin-5-ilamina.

Se enfrió una solución agitada de 2,0 g (14,2 mmol) de 2-metilsulfanilpirimidin-5-ilamina en 50 mL de diclorometano y 10 mL de metanol en un baño de hielo. Se añadieron 6,08 g (15,6 mmol) de tribromuro de benciltrimetilamonio en porciones durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, y después a temperatura ambiente durante 3 minutos. La mezcla se inactivó con solución saturada acuosa de

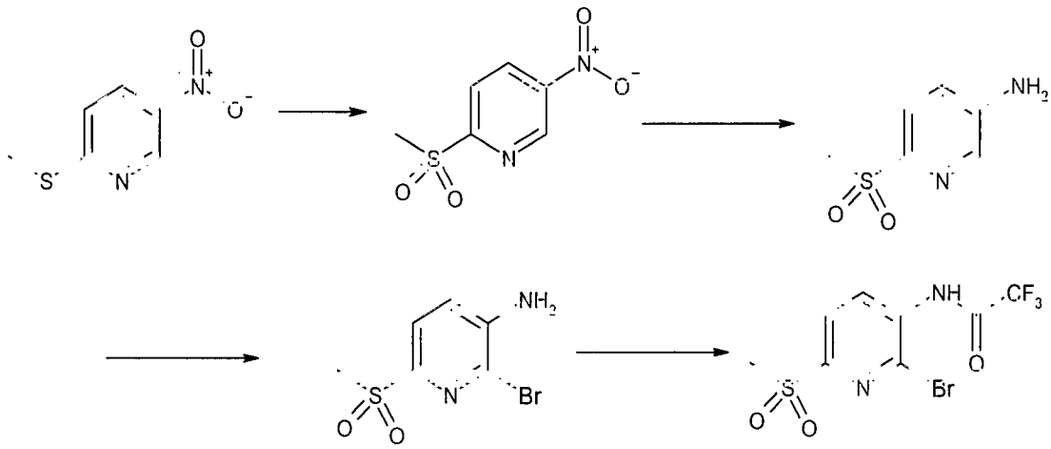
bicarbonato sódico hasta que el pH fue 8. La capa orgánica se separó y eliminó. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se absorbió en gel de sílice y se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo-hexano para proporcionar 150 mg (5%) de 4-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-5-ilamina.

A una solución de 150 mg (0,68 mmol) de 4-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-5-ilamina en 1,5 mL de THF se le añadieron 1,5 mL (1,5 mmol) de solución 1N de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF a 0°C gota a gota. Después de agitar la solución negra durante 15 minutos, se añadió una solución de 149 mg (0,68 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo en 0,5 mL de THF. La reacción se agitó durante 90 minutos a 0°C. Se añadieron 13 mL de solución acuosa de HCl 0,2 N y 13 mL de acetato de etilo, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 250 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para proveer 218 mg (100%) de éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-5-il)carbámico.

Una mezcla de 218 mg (0,68 mmol) de éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-5-il)carbámico, 364 mg (1,7 mmol) de peryodato de sodio y 7 mg (0,03 mmol) de cloruro de rutenio (III) en 4 mL de acetonitrilo y 1,7 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con 50 mL de éter dietílico y se filtró sobre un adyuvante de

filtro CELITE®. Se añadieron 20 mL de agua al filtrado, y la capa se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y concentró a vacío para proporcionar 125 mg (52%) de éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2-metanosulfonilpirimidin-5-il)carbámico.

Ejemplo 5: Preparación de *N*-(2-Bromo-6-metanosulfonilpiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



A una solución de 620 mg (3,64 mmol) de 2-metilsulfanil-5-nitropiridina en 33 mL de MeCN y 9 mL de agua se le añadieron 2,34 g (10,9 mmol) de peryodato sódico seguidos de la adición de 15 mg (0,07 mmol) de cloruro de rutenio (III), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos se filtraron y el filtrado se diluyó con 50 mL de agua, se extrajo con 150 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El sólido gris se purificó por filtración a través de una columna de sílice con DCM para proveer 693 mg (94%) de 2-metanosulfonil-5-nitropiridina.

Se agitó una suspensión de 241 mg (0,34 mmol) de 20% de catalizador de Pearlman sobre carbono y 693 mg (3,43 mmol) de la 2-metanosulfonil-5-nitropiridina en 15 mL de MeOH y 3 mL de acetato de etilo bajo una atmósfera de

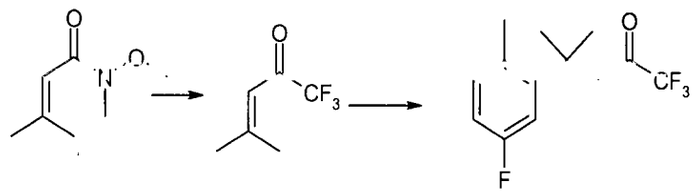
hidrógeno durante 3 horas. La solución se filtró y se concentró. La mezcla bruta se purificó adicionalmente por filtración a través de una columna de sílice con acetato de etilo para proporcionar 510 mg (86%) de 6-metanosulfonilpiridin-3-ilamina.

A una solución de 510 mg (2,96 mmol) de 6-metanosulfonilpiridin-3-ilamina en 1,25 mL de AcOH se le añadieron 0,15 mL (2,96 mmol) de bromo en 0,5 mL de AcOH a temperatura ambiente gota a gota. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se convirtió cautelosamente a una base hasta pH = 10 con NaOH 6 M. La solución se extrajo luego con dos porciones de 150 mL de diclorometano, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta indicó una mezcla 3:1 de producto:producto dibromo por RMN. Estos dos productos se separaron por cromatografía sobre sílice (hexano/EtOAc) para proporcionar 294 mg (40%) de 2-bromo-6-metanosulfonilpiridin-3-ilamina.

A una solución de 5,0 g (19,9 mmol) de 2-bromo-6-metanosulfonilpiridin-3-ilamina en 100 mL de diclorometano a temperatura ambiente se le añadieron 3,37 mL (23,9 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó para dar un sólido rosado. Se añadió agua y el compuesto se recogió por filtración con succión para proporcionar 6,7 g (97%) de *N*-(2-Bromo-6-metanosulfonilpiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

Ejemplo 6: Preparación de 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ona

242



Se equipó un matraz con fondo redondo de 2 cuellos y 3 L de capacidad con una varilla agitadora, se selló un cuello con una tapa de goma y el segundo cuello se equipó con un embudo cuentagotas graduado de 500 mL. El sistema se lavó con argón durante 30 minutos a través de una entrada de la aguja por el cuello inferior, mediante el embudo cuentagotas. El sistema se selló bajo un flujo lento de argón. Se añadió bromuro de 2-metil-1-propenilmagnesio (0,5 M en THF, 1220 mL, 610 mmol, 1,1 equiv.) con cánula al embudo de adición en dos alícuotas de 500 mL, seguidas de una alícuota de 220 mL y luego se lavó el embudo de adición con 50 mL de THF anhidro. Después, el sistema se sumergió en un baño de hielo a 0°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota metoximetilamida de ácido 3-metilbut-2-enoico (86,4 g, 550 mmol, 1,0 equiv.) en 100 mL de THF, agitando durante 90 minutos. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante otros 30 minutos. El embudo de adición se cargó con 500 mL de HCl concentrado frío. Se añadió HCl gota a gota durante un período de 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15°C. Una vez completada la adición, se vertió toda la mezcla en HCl 6N (1000 mL) en agitación. La solución resultante se diluyó con 750 mL de éter dietílico y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con dos porciones de 500 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 750 ml de HCl 1 N. Se vigiló que el pH de la capa acuosa fuese <1. Las capas orgánicas

se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío en el evaporador rotatorio, mientras se mantenía la temperatura del baño a 20°C. Se eliminó el destilado del matraz de recolección y la eliminación del disolvente continuó hasta que no hubo más condensación. El producto fue un líquido anaranjado en el matraz de destilación (aproximadamente 47 g) que se vertió en sulfato de sodio (7,5 g). El destilado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío en el evaporador rotatorio como antes, para proporcionar otros 15 g de un líquido amarillo claro que se añadió a la primera partida. La repetición del secado del destilado y la concentración a vacío proporcionaron otros 2,6 g de líquido. La 1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ona reunida (total de 65 g, contiene 20% en peso THF, 63%) se conservó a temperatura ambiente sobre sulfato sódico.

A una suspensión de 1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ona (49,5 g, 0,325 mol) y yoduro de cobre (I) (61,9 g, 0,325 mol) en 700 mL de éter dietílico anhidro, a 0°C, se le añadió una solución de bromuro de 2-metil-5-fluorofenil magnesio (0,5 M en THF, 706 mL, 0,353 mol) gota a gota durante 1,5 horas. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 18 horas. La reacción se inactivó por adición de 500 mL de solución de cloruro de amonio saturado frío (NH_4Cl) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 300 ml de éter dietílico. Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio, tres porciones de 300 mL de agua y una porción de 200 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a

vacío. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (se eluyó con hexanos) proporcionó 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ona (68,1 g, 80%).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(3-fluoro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(4-fluoro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(5-fluoro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(4-Cloro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(5-Cloro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;

4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ona;

4-(5-bromo-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

4-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)pentan-2-ona;

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(2-metilfenil)pentan-2-ona;

4-Benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-ilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-il-3-flourofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-il-4-flourofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-il-5-flourofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

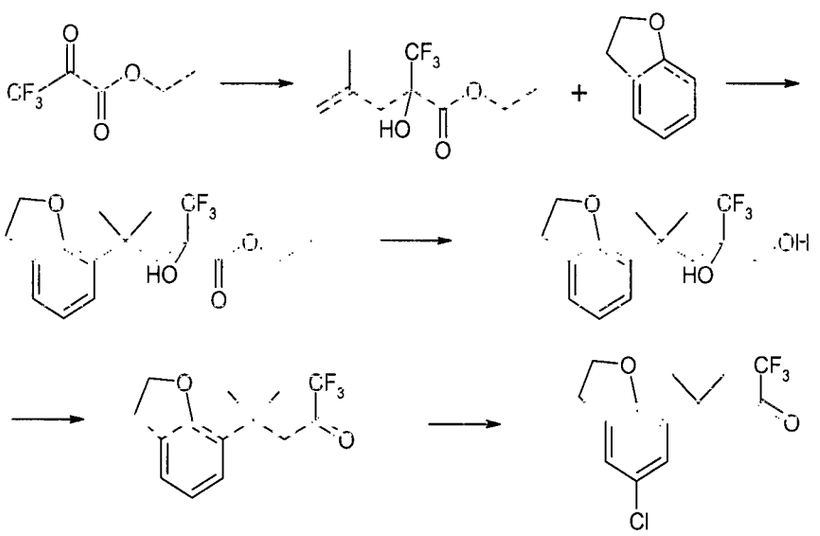
4-(2-1,3-Dioxinan-2-il-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

4-(2-1,3-Dioxinan-2-il-5-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-5-metilpentan-2-ona;

4-(4-Cloro-2-1,3-Dioxinan-2-ilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona; y

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(2-bromo-5-fluorofenil)pentan-2-ona.

Ejemplo 7: Preparación de 4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona



Se trató una solución de trifluoropiruvato de etilo (125 g, 0,734 mol) en 2,0 L de THF con cloruro de metilalil magnesio (0,5 M en THF, 1,90 L, 0,954 mol) durante 4 horas

mientras se mantenía la temperatura interna debajo de -60°C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante una noche, se concentró a vacío para eliminar el THF, se inactivó con 1 L de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con tres porciones de 1 L de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La destilación a vacío a 60 mmHg proporcionó 100,1 g de éster etílico de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpent-4-enoico como un aceite claro (b.p. 97°C-103°C, 60%).

Se trató una solución de éster etílico de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpent-4-enoico (100 g, 442 mmol) y 2,3-dihidrobenzofurano (57,7 g, 480 mmol) en 500 mL de dicloroetano con $AlCl_3$ (87,8 g, 660 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna debajo de 10°C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con 1 L de HCl 1N frío. La mezcla luego se extrajo con tres porciones de 1 L de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 1 L de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 1 L de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre SiO_2 (éter dietílico al 10% en hexanos). El sólido resultante se recristalizó a partir de hexanos calientes para proveer 39,5 g de éster etílico de ácido 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico como un sólido blanco (26%).

Se trató una suspensión de $LiAlH_4$ (4,52 g, 119 mmol) en 230 mL de THF con una solución de éster etílico de ácido

4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico (27,5 g, 79,4 mmol) en 40 mL de THF a 0°C durante 30 minutos. Después de agitar durante una noche, la reacción se enfrió hasta 0°C, se inactivó con 3 mL de agua y se trató con 3 mL de solución de NaOH 4 M. Después de 10 minutos, la mezcla se trató con otra porción de 18 mL de agua, y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con cinco porciones de 100 mL de éter dietílico. El filtrado se concentró a vacío para dar 24,0 g de 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentano-1,2-diol en forma de un aceite (99%).

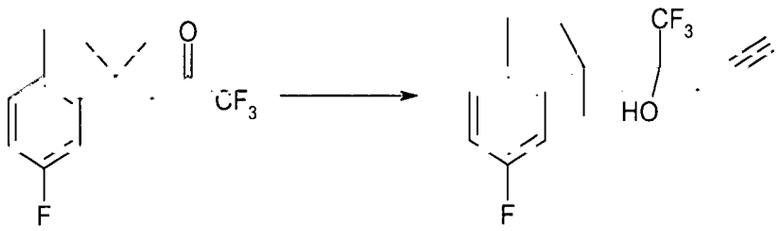
Se agitó una solución de 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentano-1,2-diol (24,0 g, 78,9 mmol) y $NaIO_4$ (84,3 g, 394 mmol) en 360 mL de metanol a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de adyuvante de filtro CELITE® y la torta del filtro se lavó con tres porciones de 100 mL de metanol. El filtrado se concentró a vacío, se sumergió en hexanos, se filtró nuevamente y se concentró a vacío para dar 21,4 g de 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona en forma de un aceite incoloro (100%), que se usó sin purificación.

Se trató una solución de 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona (20,8 g, 76,2 mmol) en 200 mL de ácido acético con una solución de gas cloro en ácido acético (~1,19 M). La reacción se controló por ^{1}H-RMN. La mezcla se inactivó con 500 mL de agua y se añadió cautelosamente bicarbonato sódico sólido (~500 g) durante 1 hora. La mezcla se vertió en 500 mL de acetato de etilo.

278

Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de 500 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con dos porciones de 100 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para proveer 23,4 g de 4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona (100%), que se utilizó sin purificación.

Ejemplo 8: Preparación de 6-(5-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol



Se añadieron papel de aluminio (324 mg, 12 mmol) y cloruro mercúrico (5,0 g, 0,02 mmol) a THF (6 mL), y se agitó vigorosamente durante 1 hora. Se añadió lentamente bromuro de propargilo (1,34 mL, 80% en tolueno, 12 mmol) en 6 mL de THF, y la mezcla se calentó. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 40°C y durante 3 horas a temperatura ambiente. La mitad de la suspensión generada se añadió con jeringa a una solución de 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ona (500 mg, 1,91 mmol) en 20 mL de éter dietílico a -78°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron lentamente agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 10 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó para dar 6-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-

metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol (580 mg, 100%) en forma de un aceite incoloro.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

N-[1-dimetilaminometilideno]-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)bencenosulfonamida;

6-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(2-bromo-5-fluorofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(2-metoxi-5-fluorofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(2-metoxi-5-bromofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(4--2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(5--2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

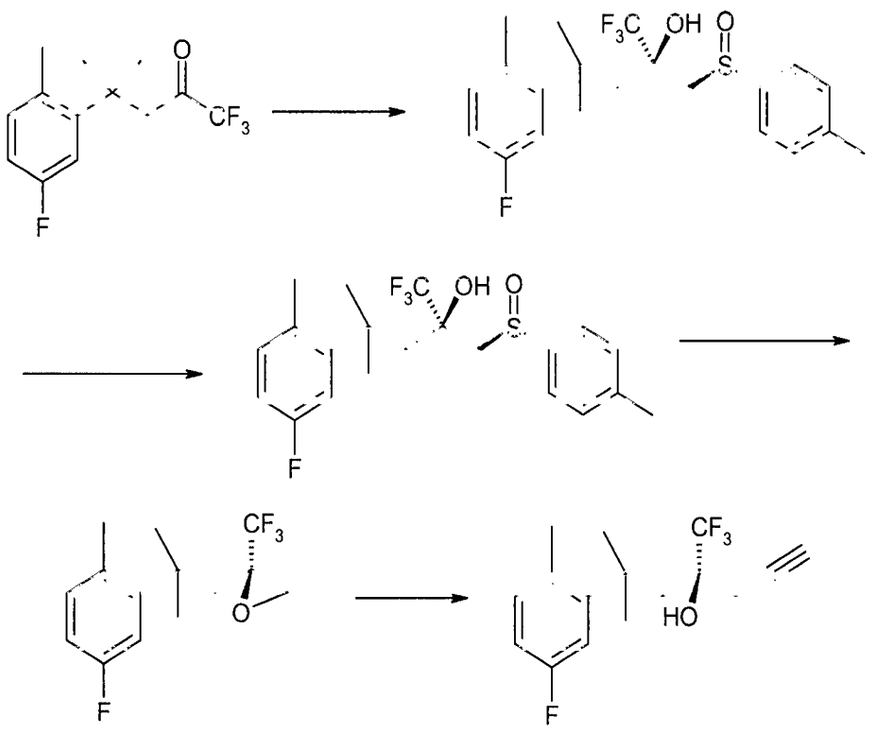
6-(2-bromofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(3-bromofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

6-(5-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol; y

6-Benzo[*b*]tiofen-7-il-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol.

Ejemplo 9: Preparación de (*S*)-6-(5-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol



A una suspensión de p-tolilsulfóxido de (*R*)-(+)-metilo (23,6 g, 153 mmol) en 200 mL de THF anhidro, a -78°C, se le añadió solución de diisopropilamida de litio y mono(tetrahidrofurano) (LDA), 1,5 M en ciclohexano, 102 mL, 153 mmol) durante 20 minutos. La solución de color amarillo claro resultante se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió luego 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ona (36,4 g, 139 mmol) con cánula, con la ayuda de 125 mL de THF durante 30 minutos. Después de 1,5 horas a -78°C, la mezcla de reacción se inactivó con 600 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 500 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de

magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (eluido con 10%-30% EtOAc/hexanos) proporcionó (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-((*R*)-tolueno-4-sulfinilmetil)pentan-2-ol (31,9 g, 55%, 99% de) y (*R*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-((*R*)-tolueno-4-sulfinilmetil)pentan-2-ol en secuencias.

A una suspensión de (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-((*R*)-tolueno-4-sulfinilmetil)pentan-2-ol (31,9 g, 76,6 mmol) y yoduro de sodio (34,4 g, 230 mmol) en 450 mL de acetona anhidra a -40°C se le añadió una solución de anhídrido de ácido trifluoroacético (54.1 mL, 383 mmol) en 200 mL de acetona anhidra mediante un embudo de adición gota a gota durante 30 minutos. Se formó instantáneamente una mezcla de color pardo verdoso. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se inactivó por adición lenta de solución saturada acuosa de sulfito de sodio y se neutralizó con solución saturada acuosa de carbonato sódico. La mezcla se tornó incolora y se concentró a vacío para eliminar la mayor parte del disolvente de acetona. El material resultante se diluyó con 400 ml de agua y se extrajo con tres porciones de 400 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-*p*-tolilsulfanilmetilpentan-2-ol en forma de un aceite amarillo (31,0 g, 100%).

A una solución de (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-*p*-tolilsulfanilmetilpentan-2-ol (31,0 g, 77,0 mmol) en 200 mL de diclorometano anhidro se le

añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (17,2 g, 116 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 4,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió luego una solución de carbonato de potasio (K_2CO_3, 32,1 g, 232 mmol) en 200 mL de agua. Después de 19 horas, la mezcla de reacción se vertió en 400 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con tres porciones de 400 mL de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se puede utilizar en la etapa siguiente sin reducir el rendimiento o se puede purificar por cromatografía en columna con gel de sílice (eluido con 0%-2% EtOAc/hexanos) para proporcionar (*R*)-2-[2-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano como un aceite claro (23,2 g, contiene 20% metil tolil tioéter, 87%) que se usó sin purificación adicional.

A una solución de (*R*)-2-[2-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano (18,5 g, 67,0 mmol) en 200 mL de DMSO anhidro se le añadió trimetilsililacetiluro de litio (0,5 M en THF, 201 mL, 101 mmol). La solución parda resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 500 mL de agua y se extrajo con tres porciones de 500 mL de 10% acetato de etilo/hexanos. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con dos porciones de 500 mL de agua y una porción de 500 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se redisolvió en 200 mL de THF y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 67,0 mL, 67,0 mmol) durante 5 minutos. La mezcla

de reacción se agitó durante 1 hora, se vertió en 150 mL de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con tres porciones de 300 mL de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 300 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (eluido con 0%-3% EtOAc/hexanos) proporcionó (*S*)-6-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol en forma de un aceite amarillo (13,2 g, 65%).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

(*S*)-6-(4-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

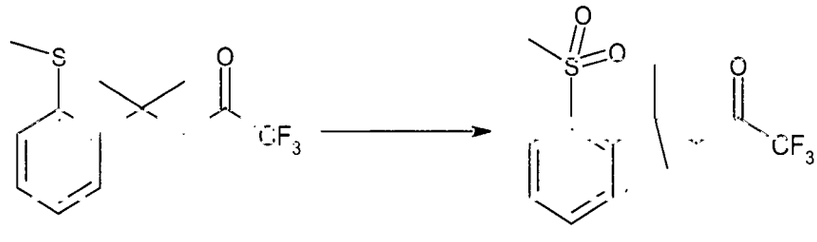
(*S*)-6-(2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

(*S*)-6-(3-bromofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;

(*S*)-6-(5--2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol; y

(*S*)-6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol.

Ejemplo 10: Preparación de 1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona



Se disolvió 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona (21,0 g, 60,8 mmol) en 240

mL de acetonitrilo. Se añadieron 80 mL de agua seguidos de metaperyodato sódico (44,9 g, 210 mmol) y cloruro de rutenio (III) (0,622 g, 3,0 mmol). La reacción resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 500 mL de éter dietílico (Et_2O) y las capas se mezclaron y separaron. La capa acuosa se lavó con 500 mL de éter dietílico y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), se decantaron y concentraron a vacío hasta un aceite anaranjado espeso. El material bruto se separó por cromatografía en columna ultrarrápida con 0-35% EtOAc/hexanos como el eluyente. Se obtuvo 1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona (16,9 g, 90%) como un aceite incoloro.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona;

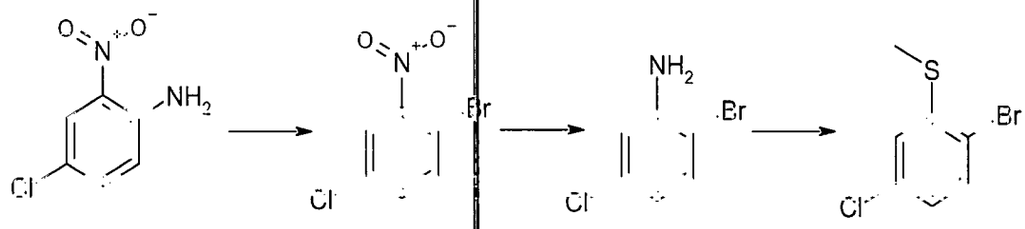
1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona;

1,1,1-Trifluoro-4-(5--2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona; y

1,1,1-Trifluoro-4-(4--2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona.

Ejemplo 11: Preparación de 1-Bromo-4-cloro-2-metilsulfanilbenceno



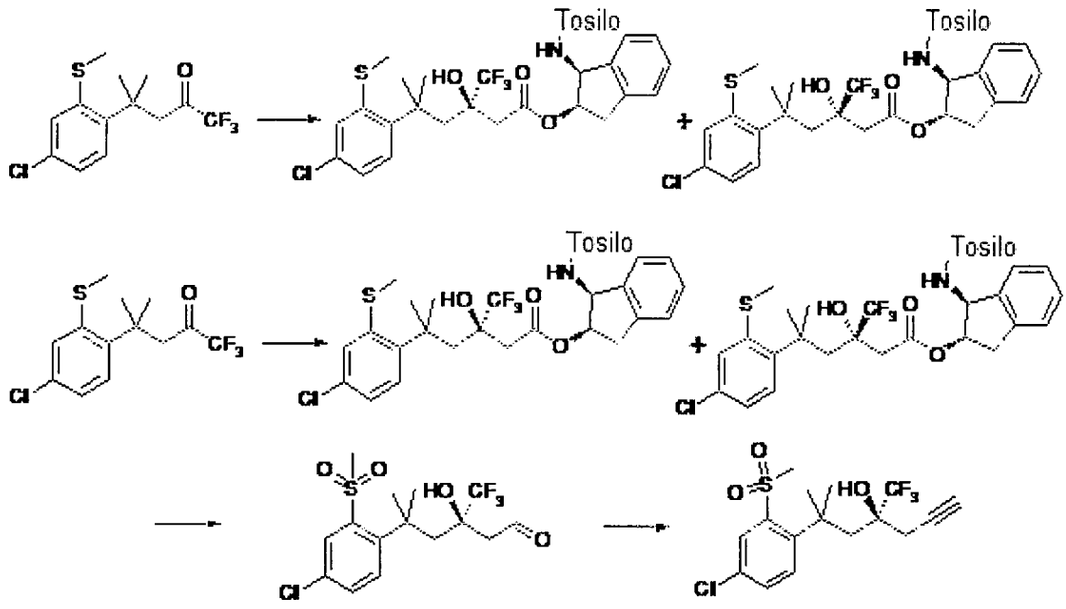
Se cargó un matraz con fondo redondo de 2 L con 188 g (0,84 mol) de bromuro de cobre (II), 900 mL de acetonitrilo anhidro y 121 g (0,70 mol) de 2-nitro-4-cloroanilina. Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron cautelosamente 100 mL (0,84 mol) de *terc*-butilnitrito en 5 porciones. El matraz de reacción se sumergió en un baño de agua mantenido a 60°C durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el acetonitrilo a vacío, usando dos porciones de 200 mL de diclorometano como refuerzo. Se añadió 30% diclorometano en hexanos (500 mL) al residuo y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de una frita a vacío con un adyuvante de filtro CELITE® y se lavó con 100 mL más de disolvente para proveer un filtrado amarillo oscuro. El filtrado se concentró a vacío para proveer 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenceno en forma de un sólido amarillo brillante (155 g, 94%).

Se disolvió 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenceno (140 g, 0,59 mol) en 2,5 L de MeOH con calentamiento moderado (50°C) en un baño de agua caliente. Se añadió una solución de formiato de amonio (303 g, 4,81 mol) en 500 ml de agua. Se añadió polvo de zinc (155 g, 2,36 mol) en pequeñas porciones, provocando la evolución de calor y el reflujo del disolvente. Las adiciones subsiguientes se realizaron cautelosamente como para evitar la acumulación de exceso de zinc sin reaccionar. La reacción se enfrió a temperatura

ambiente y se filtró a través de un gran tapón de adyuvante de filtro CELITE®. El filtrado luego se concentró hasta que se visualizó una mezcla bifásica de aceite rojo y agua. El producto se extrajo con cinco porciones de 200 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron a vacío para obtener un aceite rojizo-pardo. El aceite se redisolvió en 150 mL de diclorometano/hexanos y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado se concentró hasta un aceite anaranjado. La adición de hexanos (200 mL) y el enfriamiento en un baño de hielo seco provocaron la precipitación de 2-bromo-5-cloroanilina en forma de un sólido amarillo pálido (92,1 g, 75%) que se recogió por filtración a vacío.

Se disolvió 2-bromo-5-cloroanilina (85,2 g, 0,41 mol) en 1 L de acetonitrilo y después se añadió dimetidisulfuro (30,0 mL, 0,33 mol). El matraz se sumergió en un baño de agua calentado hasta 60°C, se equipó con un condensador de reflujo y se añadió nitrito de *terc*-butilo (54,0, 0,45 mol) en porciones durante 15 minutos. Una vez que se completó la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el acetonitrilo y después se redisolvió en diclorometano y luego se concentró para eliminar el acetonitrilo remanente. El residuo se redisolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se diluyó con hexanos hasta que se inició la precipitación. La mezcla se filtró a través de un tapón de sílice y se lavó con hexanos. El filtrado luego se concentró a vacío y se cristalizó tras enfriar. Se aisló 1-bromo-4-cloro-2-metilsulfanilbenceno (52,0 g, 53%) por filtración con succión.

Ejemplo 12: Preparación de (*S*)-6-(4--2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol



A una solución de éster de (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-ilo (61,1 g, 0,18 mol) en 500 mL de THF, a -70°C, se le añadió una solución 1 M de LiHMDS (407,1 mL, 0,41 mol, 1,0 M) en THF a un índice de 5 mL/min, mientras se mantenía la temperatura debajo de -65°C. La mezcla se calentó hasta -35°C y se agitó durante 40 minutos. La mezcla se enfrió nuevamente hasta -78°C y se añadió gota a gota una solución de 4-(4-cloro-2-metilsulfanilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona (50,0 g, 0,16 mol) en 500 mL de THF a un índice de 8 mL/min, mientras se mantenía la temperatura debajo de -66°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -35°C y luego se inactivó a través de la adición de 200 mL de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, seguida de extracción con tres porciones de 250 mL de éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 300 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adhirió a

sílice y se cargó a sílice en una frita de succión (3 L), eluyendo el producto puro de acuerdo con el método siguiente. Se usaron primero 4 L de 5% EtOAc/hexanos para eliminar el material de partida de cetona. El sistema disolvente se cambió a 20% EtOAc/hexanos y se eluyó el (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-il éster de ácido 5-(4-cloro-2-metilsulfanilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometilhexanoico deseado (103,0 g, 0,16 mol, 98% rendimiento de mezcla diastereomérica) en 6 L.

A una solución de éster de (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-ilo de ácido 5-(4-cloro-2-metilsulfanilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometil-hexanoico (103 g, 0,16 mol) en acetonitrilo (800 mL) se le añadió agua (400 mL), provocando que la mezcla se tornara turbia. A esta suspensión se le añadió peryodato sódico (83,8 g, 0,39 mol), seguido de la adición de 20 mg (0,096 mmol) de cloruro de rutenio (III). La solución se agitó durante 18 horas y la mezcla de reacción se filtró a través de un adyuvante de filtro CELITE®. La solución se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita que contenía capas 50:50 de adyuvante de filtro CELITE® y sílice, y se evaporó el disolvente. Se añadieron una varilla agitadora al aceite viscoso espeso y éter dietílico (aproximadamente 1 L) agitando rápidamente, lo que provocó la precipitación de un sólido blanco (aproximadamente 75 g). Los análisis de RMN y HPLC revelaron la presencia del diastereómero deseado (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-il éster de ácido (*R*)-5-(4-cloro-2-metilsulfonilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-

trifluorometilhexanoico en aproximadamente 93% de. A este material se le añadió una cantidad mínima de diclorometano, seguida de la adición de éter dietílico, lo que generó la precipitación de un sólido blanco. Esta segunda recogida resultó en material altamente enriquecido con >98,5% de (68,0 g, 63%).

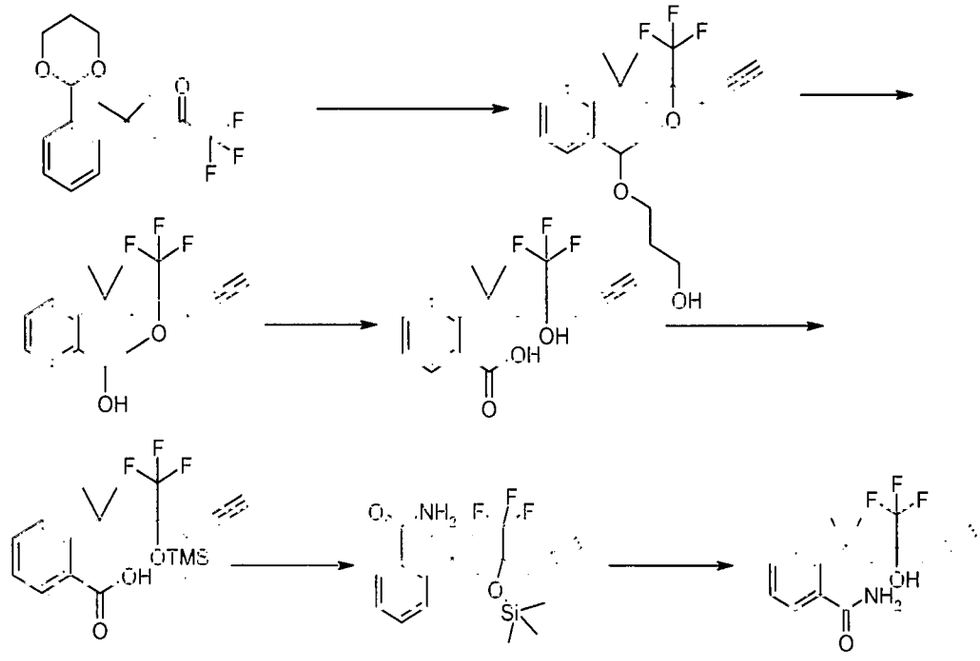
Se añadió $LiAlH_4$ (10,2 g, 0,29 mol) lentamente en porciones de 2 g a (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-il éster de ácido (*R*)-5-(4-cloro-2-metilsulfanilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometil-hexanoico (60,0 g, 0,09 mol) como una solución en THF, a 0°C, durante 30 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción luego se enfrió hasta 0°C y se inactivó por adición lenta de agua, hasta que cesó la espuma. Se añadieron 100 mL adicionales de agua seguidos de acidificación a través de la adición de HCl 1N. La fase acuosa después se lavó con dos porciones de 250 mL de 1:1 Et_2O/hexanos. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, seguida de diez porciones de 200 mL de NaOH 1N. La capa orgánica se lavó luego con salmuera y cloruro de amonio saturado acuoso, seguido de secado sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proveer un sólido bruto. El sólido se sumergió en éter dietílico (no completamente disuelto) y se añadió una porción equivalente de hexanos, lo que generó la precipitación de (*R*)-5-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-5-metil-3-trifluorometilhexano-1,3-diol (27,6 g, 81%) en forma de un sólido blanco.

Se disolvió (*R*)-5-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-5-metil-3-trifluorometilhexano-1,3-diol (27,6 g, 0,07 mol) en

cloruro de metileno (400 mL) con calentamiento leve (50°C). Se añadió peryodinano Dess-Martin (33,1 g, 0,08 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con 300 mL de éter dietílico y se filtró a través de un tapón de adyuvante de filtro CELITE®. La capa orgánica se lavó con seis porciones de 100 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico seguidas de salmuera y secado sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró a través de un adyuvante de filtro CELITE® y el disolvente se evaporó para dar un aceite viscoso. El aceite se disolvió en 30% Et_2O/hexanos y se pasó a través de un tapón de sílice. La evaporación del eluyente proporcionó (*R*)-5-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometil-hexanal en forma de un aceite viscoso (23,8 g, 87%).

A una solución agitada de éster dimetílico de ácido (1-diazo-2-oxopropil)fosfónico (12,5 g, 0,065 mol) y (*R*)-5-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometilhexanal (20,5 g, 0,054 mol), en 150 mL de MeOH seco, se le añadió carbonato de potasio (13,8 g, 0,100 mol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se evaporó a vacío. El material bruto se eluyó a través de un tapón de sílice, usando 20-25% éter dietílico/hexanos para proveer (*S*)-6-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol (18,5 g, 89%).

Ejemplo 13: Preparación de 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida



Se cargó un matraz con aluminio (4,1 g de papel de aluminio cortado en piezas de 50 mg, 152 mmol) y cloruro mercúrico (0,27 g, 1 mmol). El matraz se selló con una tapa, se lavó con argón y se añadió THF anhidro (300 mL). Se añadió bromuro de propargilo (80% en tolueno, 16,9 mL, 152 mmol) con jeringa lentamente, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 23□C, luego se calentó hasta 55□C-60□C y se agitó durante 2 horas más. Se cargó un segundo matraz con una mezcla inseparable 1:2 de la 4-(2-[1,3]dioxan-2-ilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona y 2-fenil [1,3] dioxano (15,5 g). Se añadió THF anhidro (150 mL) y la solución se enfrió hasta -78°C. La solución de propargil aluminio se transfirió a la solución de cetona con cánula. La solución resultante se dejó calentar hasta 23°C durante un período de 75 minutos, luego se agitó durante una noche. La reacción se inactivó vertiéndose cautelosamente a una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (500 mL). La mezcla se diluyó con 500 mL de éter dietílico y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó

con éter dietílico (250 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar 3-(5,5-dimetil-3-prop-2-inil-3-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*c*]oxepin-1-iloxi)propan-1-ol en forma de un aceite anaranjado (15,0 g) que se usó sin purificación adicional.

Se trató una solución de 3-(5,5-dimetil-3-prop-2-inil-3-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*c*]oxepin-1-iloxi)propan-1-ol (15,0 g) en THF (150 mL) con HCL acuoso 1M (75 mL) y se calentó a 40□C durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron luego a vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL), se lavó con dos porciones de 100 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (300 g SiO_2, hexanos a 4:1 hexanos:EtOAc) para dar 5,5-dimetil-3-prop-2-inil-3-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*c*]oxepin-1-ol (5.75 g, 46%) en forma de una mezcla 1:1 de lactol y aldehído por RMN. Se usó la mezcla en la siguiente transformación sin purificación adicional.

A una solución de 5,5-dimetil-3-prop-2-inil-3-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*c*] oxepin-1-ol (2,50 g, 8,38 mmol) en *terc*-BuOH (75 mL) se le añadió una solución 2,0 M de 2-metil-2-buteno en THF (58 mL, 117 mmol). A esta solución se le añadieron una solución de clorito de sodio (4,74 g, 42,0 mmol) y fosfato de hidrógeno sódico (11,57 g, 84,0 mmol) en agua (37,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, luego se eliminaron los volátiles a vacío. La mezcla acuosa se acidificó luego

hasta pH = 1 con HCl acuoso 1M, se extrajo con 300 mL de acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g SiO_2, hexanos a 1:1 hexanos:EtOAc) para dar ácido 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzoico (2,30 g, 87%). MS (ES^+) m/z 315 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzoico (345 mg, 1,10 mmol) e imidazol (374 mg, 5,49 mmol) en 1 mL de DMF se le añadió clorotrimetilsilano (0,42 mL, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, luego se diluyó con 75 mL de éter dietílico, se lavó con dos porciones de 50 mL de HCl acuoso 1M, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar ácido 2-(1,1-dimetil-3-trifluorometil-3-trimetilsilaniloxi-hex-5-inil)benzoico (424 mg, 100%). MS (ES^+) m/z 387 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido 2-(1,1-dimetil-3-trifluorometil-3-trimetilsilaniloxihex-5-inil)benzoico (246 mg, 0,64 mmol) en 5 mL de diclorometano se le añadió piridina (77 µL, 0,96 mmol) seguida de cloruro de tionilo (56 µL, 0,76 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos, luego se eliminaron los volátiles a vacío. El cloruro de ácido bruto se trató con amoníaco 7 M en 5,0 mL de MeOH. La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se diluyó con 75 mL de EtOAc, se lavó con dos porciones de 25 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se

secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del bruto por cromatografía ultrarrápida (12g SiO_2, hexanos a 1:1 hexanos:EtOAc) proporcionó 2-(1,1-dimetil-3-trifluorometil-3-trimetilsilaniloxihex-5-inil)benzamida en forma de un sólido amarillo pálido (108 mg, 44%). MS (ES^+) m/z 386 $[M+H]^+$.

Se trató 2-(1,1-dimetil-3-trifluorometil-3-trimetilsilaniloxihex-5-inil)benzamida (108 mg, 0,28 mmol) con una solución 1M de TBAF en 3 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego se diluyó con 50 mL de acetato de etilo, se lavó con 25 mL de HCl acuoso 1 M, dos porciones de 25 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g SiO_2, hexanos a 1:1 hexanos:EtOAc) para dar 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida en forma de un sólido blanco (82 mg, 93%). MS (ES^+) m/z 314 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

3-Fluoro-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida;

4-Fluoro-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida;

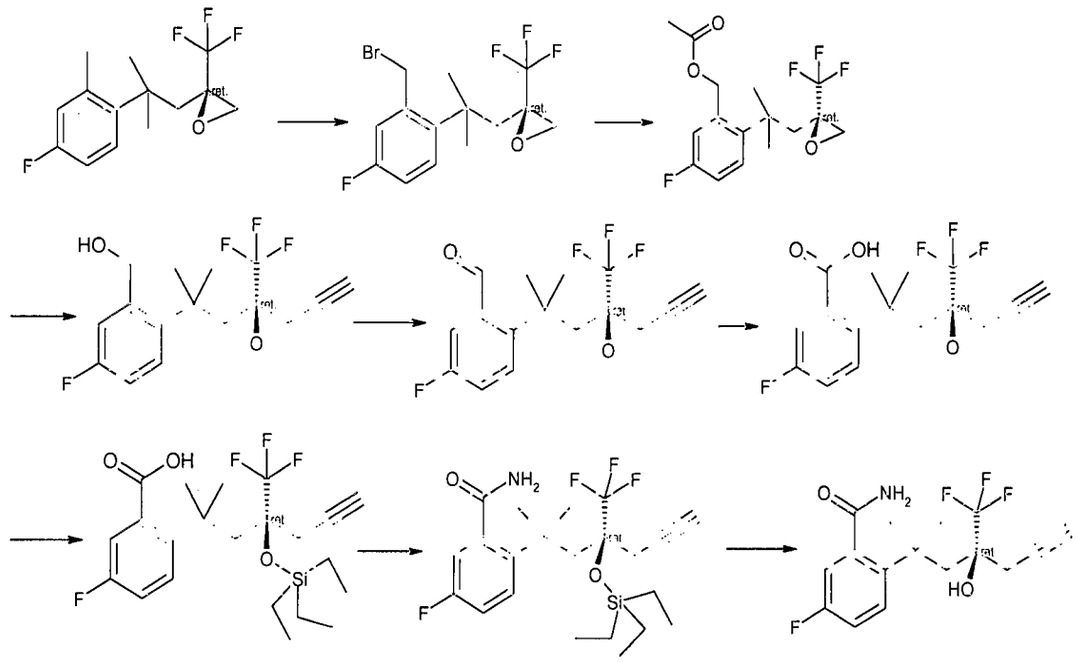
5-Fluoro-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida;

2-(3-Hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)-4-metilbenzamida;

2-(3-Hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-metilbenzamida; y

4-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida.

Ejemplo 14: Preparación de 5-Fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida



A una solución de 17,7 g de (*R*)-2-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano (0,064 mol) en 250 mL de CCl_4 se le añadieron 14,8 g (0,083 mol) de NBS seguidos de 1,5 g (0,006 mol) de peróxido de benzoílo, y se calentó hasta 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 1800 mL de hexanos, se filtró a través de una capa de adyuvante de filtro CELITE® y se concentró a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de sílice, usando 0-5% acetato de etilo/hexanos para proporcionar 24 g (69%)

de (*R*)-2-[2-(2-bromometil-4-fluorofenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano.

A 48 g (0,087 mol) de (*R*)-2-[2-(2-bromometil-4-fluorofenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano en 1,3 L de DMF se le añadieron 36 g de acetato sódico (0,439 mol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 3 horas. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 1,3 L de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con 1800 mL de éter dietílico. La fase acuosa se filtró para eliminar un residuo sólido. El sólido se lavó con 1,3 L de éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con 2 L de salmuera y se separaron. La fase acuosa se extrajo con 1800 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de sílice, usando 0-5% acetato de etilo/hexanos para proveer 74,2 g (83%) de éster 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]-5-fluorobencílico de ácido acético.

A 19,1 g (0,057 mol) de éster 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]-5-fluorobencílico de ácido acético en 450 mL de DMSO, a 15°C, se le añadieron 481 mL (0,240 mol) de trimetilsililacetiluro de litio (0,5 M en THF). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla después se enfrió hasta 0°C y se añadieron 300 mL de NaOH 3N, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se neutralizó por adición de 400 ml de HCl 3 N. La fase orgánica se eliminó y las capas acuosas se extrajeron cuatro veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se lavaron con 300 ml de agua y 300 ml de

salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de sílice, usando 10-12% acetato de etilo/hexanos para proveer 15 g (83%) de (*S*)-6-(4-fluoro-2-hidroximetilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol.

A una solución de 15 g (0,040 mol) de (*S*)-6-(4-fluoro-2-hidroximetilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol en 150 mL de DCM, a 0°C, se le añadieron 21,3 mL de DMSO y 21,2 mL de trietilamina. La reacción se enfrió hasta 0°C, después se añadieron 19,1 g (0,12 mol) de Pyr-SO_3. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción luego se inactivó con 500 mL de agua, se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 2, y se separó la capa orgánica. Las fases acuosas se extrajeron luego con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzaldehído en forma de un aceite amarillo espeso.

A una solución de 15 g (0,031 mol) de 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzaldehído en 240 mL de *terc*-BuOH se le añadió una solución de 62 mL (0,124 mol) de 2-metil-2-buteno en THF (2 M). A esta solución se le añadieron una solución de 17,5 g de clorito sódico (0,150 mol) y 42,8 g de fosfato de hidrógeno sódico (0,138 mol) en agua. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los volátiles se eliminaron a vacío. La mezcla acuosa se acidificó luego hasta pH = 1 con HCl 1M, se extrajo con 1200 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de

sílice, usando 10-100% acetato de etilo/hexanos para proporcionar 10,6 g (103%) de ácido 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzoico.

A una solución de 10,6 g (0,032 mol) de ácido 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzoico y 17,8 g (0,026 mol) de imidazol en 70 mL de DMF se le añadieron 75,6 mL (0,45 mol) de TESCl. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 días. Los volátiles se eliminaron a vacío, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C con un baño de hielo y se añadió 1 L de HCl 1 N. Se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se añadieron 200 mL de HCl 1 N y se agitó durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar ácido 2-((*S*)-1,1-dimetil-3-trietilsilaniloxi-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-fluorobenzoico.

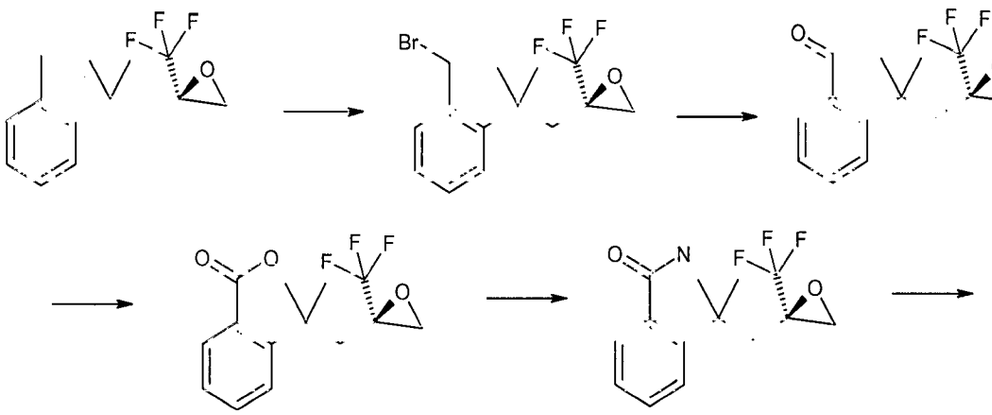
A una solución de 14,2 g de ácido 2-((*S*)-1,1-dimetil-3-trietilsilaniloxi-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-fluorobenzoico (0,030 mol) en 400 mL de DCM se le añadieron 4,6 mL de piridina (0,057 mol) seguidos de 3,3 mL de cloruro de tionilo (0,045 mol). La reacción se agitó durante 25 minutos, luego se llevó a la etapa siguiente. El cloruro de ácido bruto se transfirió con cánula a un matraz que contenía amoniaco (7 M en MeOH, 185 mL, 1,30 mol). La mezcla se agitó durante 40 minutos, luego se inactivó con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla luego se diluyó con 20 mL de acetato de

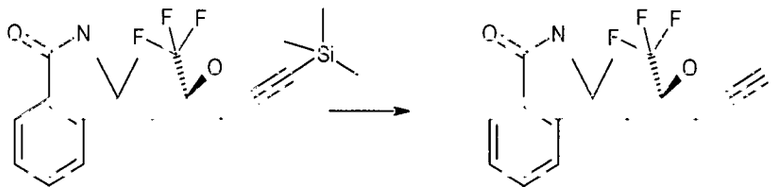
etilo, se lavó con dos porciones de 100 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de sílice, usando 0-50% acetato de etilo/hexanos para proporcionar 7,1 g (50%) de 2-((*S*)-1,1-dimetil-3-trietilsilaniloxi-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-fluorobenzamida.

A una solución de 7,1 g de 2-((*S*)-1,1-dimetil-3-trietilsilaniloxi-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-fluorobenzamida (15,7 mmol) en 80 mL de MeOH se le añadieron 400 mL de HCl (4 N en dioxano, 1,6 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se concentraron a vacío y se añadieron 500 mL de agua. La mezcla de reacción se extrajo luego con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 5,2 g (100%) de 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga: 2-((*S*)-3-Hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida.

Ejemplo 15: 2-((*S*)-3-Hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida





A una solución agitada de (*R*)-2-[2-(2-metilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano (37 g, 0,143 mmol) en 500 mL de CCl_4 anhidro a temperatura ambiente se le añadió *N*-bromosuccinimida (26 g, 0,146 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y el matraz de reacción se irradió con una luz UV (500 W) durante 1 hora. La mezcla de reacción, después de enfriar hasta temperatura ambiente normal, se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico seguida de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a vacío para dar (*R*)-2-[2-(2-bromometilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano en forma de un aceite amarillo liviano (46,6 g, 81%; ~85% puro) que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

A una solución agitada de (*R*)-2-[2-(2-bromometilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano (46,6 g, 0,138 mol) en 300 mL de DMSO se le añadió bicarbonato sódico (24 g, 0,285 mol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente normal, se diluyó con 1200 mL de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con cuatro porciones de 250 mL de éter dietílico. Los extractos de éter dietílico combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (400 g) eluyendo con 0-15%

acetato de etilo en hexanos y se mezclaron las fracciones correspondientes al pico mayor, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzaldehído en forma de un aceite amarillo liviano (20 g, 62%).

A una solución agitada, enfriada con hielo en acetonitrilo (250 mL), de 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzaldehído (20 g, 73,5 mmol) se le añadió una solución de clorito de sodio (7,4 g, 73,5 mmol en 100 mL de agua) seguida inmediatamente de una solución de ácido sulfámico (7,13 g, 73,5 mmol en 100 mL de agua). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción enfriada con hielo se trató con 500 mL de salmuera y se extrajo con tres porciones de 300 mL de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a vacío para dar ácido 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzoico en forma de un aceite espeso incoloro (18 g, 85%).

A una solución agitada, enfriada con hielo en DMF (60 mL) del ácido 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzoico (8,5 g, ~80%, 23,6 mmol) se le añadió trietilamina (6,6 mL, 47,2 mmol) y, después de 2-3 minutos, TBTU (8,3 g, 26 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió solución de hidróxido de amonio (7 mL, 98 mmol) y se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 500 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con porciones de 200 mL de diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a vacío para dar 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzamida en forma de un aceite espeso incoloro que se solidificó en reposo (6,0 g, 90%).

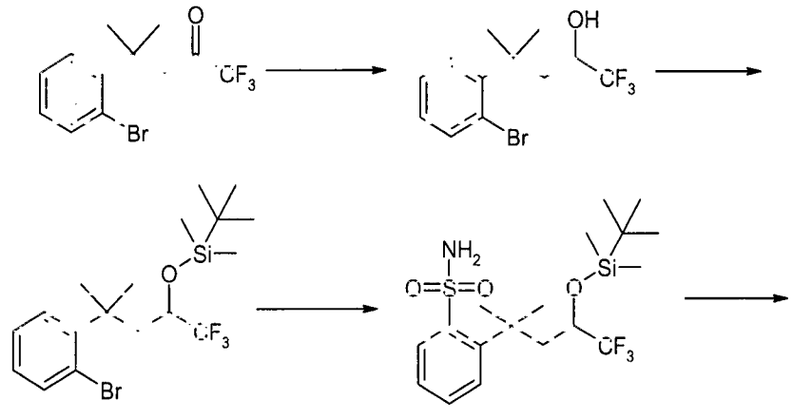
A una solución agitada, enfriada con hielo de (trimetilsilil)acetileno (72,6 mL, 514 mmol) en 500 mL de éter dimetílico de etilenglicol se le añadió *n*-butil-litio (185 mL de solución 2,5 M en hexanos, 462 mmol). La mezcla de reacción, que se transformó de incolora a una solución amarillenta, se agitó durante 50 minutos para dar una solución de 462 mmol de (trimetilsilil)acetiluro de litio. Se enfrió una solución agitada de 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzamida (26,5 g, 92,3 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol (250 mL) hasta -30°C. Se añadió dibutilmagnesio (50,8 mL de una solución 1 M en heptano, 50,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se añadió la solución anterior de (trimetilsilil) acetiluro de litio y se siguió agitando a -20°C. Después de 5 minutos, se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y 15 minutos. La reacción se inactivó con 600 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cuatro porciones de 250 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con dos porciones de 250 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 2-((*R*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometil-6-trimetilsilanilhex-5-inil)benzamida en forma de un aceite amarronado (27 g).

A una solución agitada, enfriada con hielo en THF (100 mL), de 2-((*R*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometil-6-trimetilsilanilhex-5-inil)benzamida (17,8 g, 46,2 mmol) se

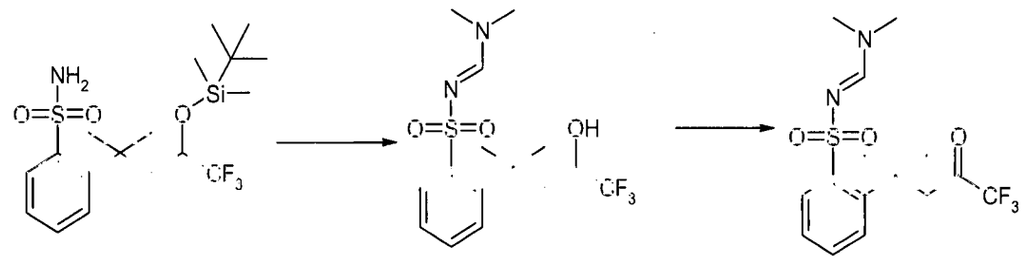
303

le añadió fluoruro de *n*-tetrabutilamonio (51 mL de una solución 1 M en THF, 51 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con 200 mL de HCl 1 M y se diluyó más con salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano y se evaporó el disolvente. El residuo luego se disolvió en 30 mL de éter dietílico y se trituró con hexanos. El sólido precipitado se filtró. El filtrado se recogió y el disolvente se evaporó, y el residuo se trató con éter dietílico/hexanos como antes para obtener más precipitado sólido. Los sólidos se combinaron y secaron a vacío para dar 2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida (10 g, 33% en dos etapas). Este material se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 16: Preparación de *N*-[1-Dimetilaminometilideno]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)bencenosulfonamida



304



A un matraz con fondo redondo se le añadió 4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona (3,0 g, 9,7 mmol) en 70 mL de MeOH y 70 mL de THF a 0°C, seguido de adición lenta de $NaBH_4$ (1,1 g, 29,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 1000 mL de acetato de etilo, se lavó con 200 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 200 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con 0-20% EtOAc/hexanos para proveer 1,76 g (58%) de 4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol.

A un matraz de fondo redondo se le añadió 4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol (1,76 g, 5,66 mmol) en 30 mL de THF seco, a 0°C en atmósfera de nitrógeno, seguido de adición gota a gota de una solución de diisopropilamina de litio 2 M en THF (5,7 mL, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (4,26 g, 28,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se concentró, se diluyó con 500 mL de acetato de etilo y se lavó con 100 mL de solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con 100 ml de agua, 100 ml de salmuera, se

secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con hexano para proporcionar 875 mg (36%) de [3-(2-bromofenil)-3-metil-1-trifluorometilbutoxi]-*terc*-butildimetilsilano.

A un matraz de fondo redondo se le añadió [3-(2-bromofenil)-3-metil-1-trifluorometilbutoxi]-*terc*-butildimetilsilano (853 mg, 2,00 mmol) en 20 mL de THF seco en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, seguida de adición de una solución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano (1,4 mL, 2,24 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos, seguida de burbujeo de gas dióxido de azufre en la solución de reacción durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó de -40°C a -20°C y se agitó durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de sulfurilo (0,24 mL, 3 mmol). La mezcla de reacción pasó de turbia a clara después de esta adición, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se disolvió en 15 mL de THF seco, seguido de adición de 15 mL de amoniaco 7 M en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a vacío. La mezcla bruta se diluyó con 500 mL de acetato de etilo, se lavó con 100 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 100 mL de agua y 100 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 750 mg (88%) de 2-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida. MS (ES^+) m/z 426 $[M+H]^+$.

306

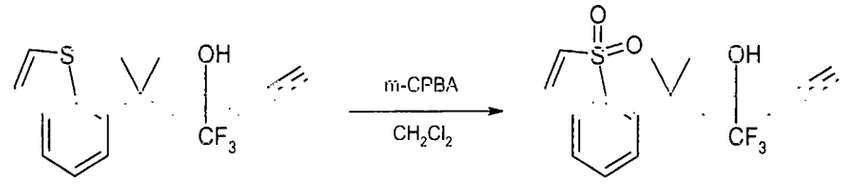
A un matraz de fondo redondo se le añadió 2-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida (750 mg, 1,76 mmol) en 25 mL de diclorometano seco, seguida de la adición de *N*,*N*-dimetilformamida dimetil acetal (420 mg, 3,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró en alto vacío para proporcionar 820 mg (100%) de 2-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetilbutil]-*N*-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida. MS (ES^+) m/z 481 $[M+H]^+$.

A un matraz de fondo redondo se le añadió 2-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetilbutil]-*N*-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida (820 mg, 1,76 mmol) en 15 mL de THF seco, seguida de la adición de una solución 1M de TBAF en THF (1,76 mL, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se inactivó con 100 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con 250 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con 0-40% EtOAc/hexanos para proporcionar 381 mg (59%) de *N*-[1-dimetilaminometilideno]-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil)bencenosulfonamida. MS (ES^+) m/z 367 $[M+H]^+$.

A un matraz de fondo redondo se le añadió *N*-[1-dimetilaminometilideno]-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil)bencenosulfonamida (367 mg, 1,00 mmol) en 25 mL de diclorometano seco, seguida de la adición de

peryodinano de Dess-Martin (600 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó con 50 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con 250 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se añadió diclorometano al residuo y el sólido que no se disolvió en diclorometano se filtró. Las aguas madres luego se concentraron a vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con 0-40% EtOAc/hexanos para proporcionar 345 mg (95%) de *N*-[1-dimetilaminometilideno]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)bencenosulfonamida. MS (ES^+) m/z 365 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17: Preparación de 6-(1,1-dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol

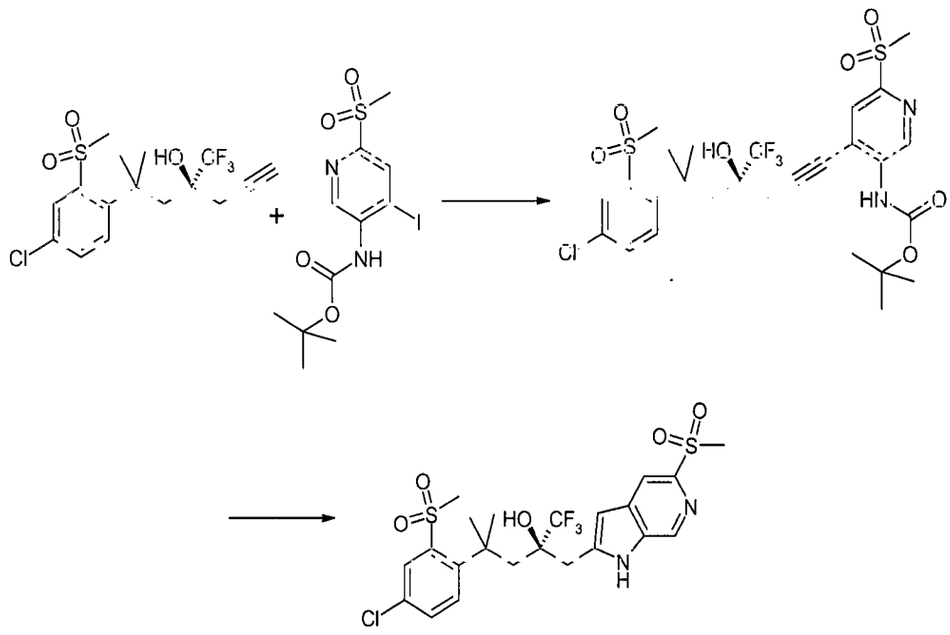


A una solución de 150 mg (0,47 mmol) de 6-benzo[*b*]tiofen-7-il-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol en 15 mL de diclorometano se le añadieron 280 mg (~ 1,2 mmol) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se vertió en 30 mL de solución acuosa de NaOH 1N y se extrajo con dos porciones de 30 mL de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El 6-(1,1-dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-6-metil-4-

308

trifluorometilhept-1-in-4-ol bruto se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 18: Preparación de (*R*)-4-(4--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol



A una solución de (*S*)-6-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol (15,6 g, 40,8 mmol), trietilamina (23,0 mL, 165 mmol) y éster terc-butílico de ácido (4-yodo-6-metanosulfonilpiridin-3-il)carbámico (18,0 g, 45,2 mmol), en 150 mL de DMF, se le añadieron CuI (1,6 g, 8,4 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3,0 g, 4,3 mmol) como una partida sólida mixta. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, causando que el color cambie a rojo profundo. Se añadieron solución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un adyuvante de filtro CELITE® y se evaporaron. El material bruto se separó por cromatografía en columna

ultrarrápida, usando un gradiente de 0-75% EtOAc/hexanos. La evaporación del disolvente proporcionó una espuma blanquecina como el éster terc-butílico de ácido {4-[(*S*)-6-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-4-hidroxi-6-metil-4-trifluorometilhept-1-inil]-6-metanosulfonilpiridin-3-il}carbámico puro (18,1 g, 68%).

A una solución del éster terc-butílico de ácido {4-[(*S*)-6-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-4-hidroxi-6-metil-4-trifluorometilhept-1-inil]-6-metanosulfonilpiridin-3-il}carbámico (18,3 g, 28,0 mmol) en 200 mL de metanol se le añadió DBU (12,5 mL, 84,0 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 1,5 horas. La reacción se añadió a una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, causando la precipitación de un sólido blanco que se recogió por filtración a vacío. El sólido se lavó con agua y, después de secar a vacío durante 30 minutos, se suspendió en 50 mL de éter dietílico frío, luego se filtró a vacío nuevamente y se lavó con 50 mL de éter dietílico frío. El sólido incoloro se secó sobre el papel de filtro bajo succión para proveer (*R*)-4-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol (15,4 g, 99%).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

(*R*)-4-(5--2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(5--2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(4--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(2-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(4--2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;

312

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

4-(5--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-Metil-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida;

5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-(5--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

5-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfinil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

4-(2-Bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(2-Bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

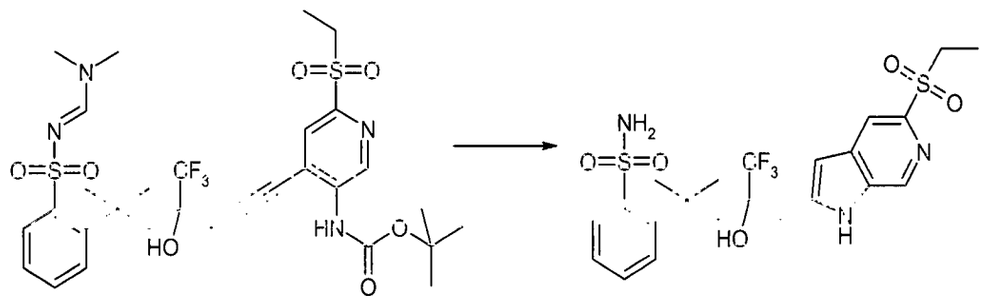
5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[(*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; y

5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(2-metanosulfonil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

Ejemplo 19: Preparación de 2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida



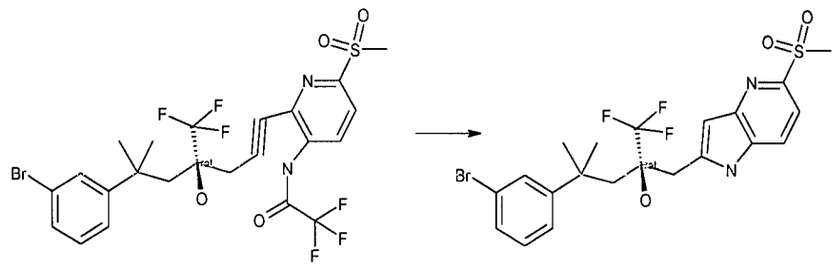
A un vial se le añadió éster terc-butílico de ácido {4-[6-(2-{[1-dimetilaminometilideno]sulfamoil}fenil)-4-hidroxi-6-metil-4-trifluorometilhept-1-inil]-6-etanosulfonilpiridin-3-il}carbámico (48 mg, 0,07 mmol) en 3 mL de metanol, seguido de la adición de DBU (106 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 90 minutos. A la reacción se le añadieron 0,5 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 70° C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con 0-5% MeOH/CH_2Cl_2 para proporcionar 18 mg (48%) de 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benceno-sulfonamida. MS (ES^+) m/z 534 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga:

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-

pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida.

Ejemplo 20: Preparación de (*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol



Se disolvió *N*-{2-[(*S*)-6-(3-bromofenil)-4-hidroxi-6-metil-4-trifluorometilhept-1-inil]-6-metanosulfonilpiridin-3-il}-2,2,2-trifluoroacetamida (351 mg, 0,57 mmol) en 3,4 mL de DMSO y se añadió tetrametilguanidina (0,43 mL, 3,42 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 7 horas. Luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-8 % MeOH en DCM). El producto se purificó además por cristalización (DCM) para dar (*R*)-4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol en forma de un sólido blanco (181 mg, 61%).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

4-(5-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

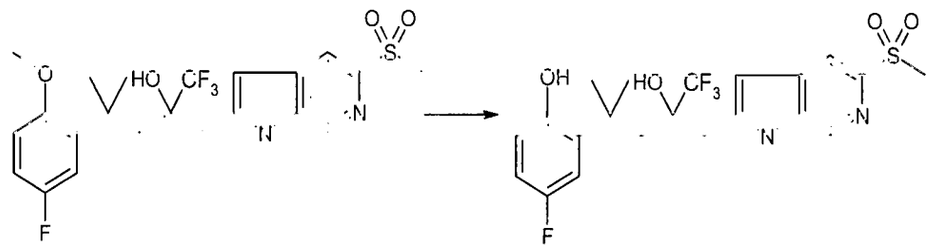
5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[(*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; y

4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

Ejemplo 21: Preparación de 4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol



Se disolvió 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol (179 mg, 0,37 mmol) en 10 mL de diclorometano. Se añadieron 3,7 mL de una solución 1 M de tribromuro de sodio (3,7 mmol) en diclorometano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente normal durante una noche. Después de la adición gota a gota de MeOH (1 mL) a 0°C, se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico ($NaHCO_3$). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cuatro porciones

de 10 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró. La cromatografía ultrarrápida del residuo proporcionó 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol en forma de un sólido blanco.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga: 4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol.

Ejemplo 22: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida

Los cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida utilizados en la síntesis se generaron inicialmente a partir de metil isobutil cetona (MIBK). Se añadió una mezcla de 10 mg (0,0194 mmol) de (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida en 400 µL de metanol y 0,0194 mmol de ácido fosfórico en 158,5 µL de THF a un vial en una placa maestra de alto rendimiento SYMYX. Después de eliminar el metanol y el THF de la placa maestra, se añadieron 800 µL de MIBK. La mezcla de MIBK se agitó a 65°C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente por 2 horas y se siguió agitando a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida se produjeron a

partir de las mezclas de MIBK y se usaron en la siguiente síntesis como cristales iniciadores en los Ejemplos 23 y 24.

Ejemplo 23: Síntesis de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida usando 2-butanona/heptano

Aproximadamente 15 g de la forma solvato de ácido acético de la base libre de (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida (82,4% en peso de la base libre, KF=0,42%) se disuelven en 90 mL de 2-butanona a 60°C. La solución resultante se filtra y se combina con el enjuague del filtro de 30 mL de 2-butanona para dar una solución clara a 50°C. A la solución a 50°C se añaden aproximadamente 3,05 g de 85% en peso de ácido fosfórico acuoso (H_3PO_4, 1,05 equiv.). Se añaden lentamente a la solución aproximadamente 20 mL a 30 mL de heptano, mientras la solución permanece clara. Luego se añaden a la solución aproximadamente 15 mg de los iniciadores cristalinos de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida, por ejemplo, preparados mediante el procedimiento del Ejemplo 22, tras lo cual se inicia la cristalización y se desarrolla una suspensión cristalina al cabo de 10 a 20 minutos. A la suspensión a 50°C, se le añaden lentamente otros 30 mL a 40 mL de heptano durante 1 hora. La suspensión luego se enfría linealmente hasta 20°C durante 2 horas y se envejece a 20°C durante por lo menos 2 horas. La partida se filtra y la torta de filtro se lavó con una mezcla 1:2 (v/v) 2-

butanona/heptano. El sólido se seca a 70°C-80°C durante 15 horas a 48 horas. El producto de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida seco se obtiene en forma de un sólido blanco con 92% a 96% de rendimiento y >99,5% área pureza por HPLC. Las Figuras 1 a 6 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

Ejemplo 24: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida

Se generaron inicialmente cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida a partir de MIBK. Se añadió una mezcla de 10 mg (0,0201 mmol) de (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-benzamida en 400 µL de metanol y 0,0201 mmol de ácido fosfórico en 164,2 µL de THF a un vial en una placa maestra de alto rendimiento SYMYX. Después de eliminar el metanol y el THF de la placa maestra, se añadieron 800 µL de MIBK. La mezcla de MIBK se agitó a 65°C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Esto proporcionó cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida.

320

Ejemplo 25: Síntesis de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida

Se disolvió 1 g (2,01 mmol) de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida en 20 mL de MIBK a 70°C seguido de adición de 2,01 mmol de ácido fosfórico (85% en peso de H_3PO_4 en agua) a 70°C. La mezcla de reacción se sembró luego con iniciadores cristalinos de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida, por ejemplo, preparadas por el procedimiento del Ejemplo 25, se agitó a 70°C durante 2 horas y luego hasta temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se recogieron co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida por filtración. Las Figuras 7 a 11 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

Ejemplo 26: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida

Se generaron inicialmente cristales iniciadores de co-cristales de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida a partir de etanol. Se mantuvo una mezcla de 190,1 mg de (*R*)-2-[3-(5-

etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida (0,82 mmol) y 43,5 mg (0,356 mmol) de isonicotinamida en 4 mL de etanol a 70°C durante 2 horas para dar una solución clara. La mezcla se dejó enfriar hasta 20°C durante 20 horas, proporcionando así cristales iniciadores de co-cristales de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida.

Ejemplo 27: Síntesis de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida

Se calentó una mezcla de 1,01 g de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida (2,03 mmol) y 249,1 mg (2,04 mmol) de isonicotinamida en 20 mL de etanol hasta 70°C para dar una solución clara. La mezcla de reacción se enfrió hasta 65°C y se sembró con cristales iniciadores de co-cristales de isocotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida, por ejemplo, preparados mediante el procedimiento del Ejemplo 27. La mezcla de reacción se dejó reposar a 60°C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta 20°C durante 10 horas. Se formaron co-cristales de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida y se recogieron por filtración. Las Figuras 12 a 17 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

Ejemplo 28: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida

Aproximadamente 200 mg de la base libre de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida se disolvieron en 3 mL de 2-butanona a 70°C. A la solución a 70°C, se le añadieron aproximadamente 47 mg de 85% en peso de ácido fosfórico acuoso (H_3PO_4, 1-1,05 equiv). La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 20°C durante 14 horas. Durante el enfriamiento, se inició y desarrolló la cristalización. Los cristales iniciadores se aislaron y se confirmaron en una relación molar de aproximadamente 1:1 de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida y ácido fosfórico por titulación.

Ejemplo 29: Síntesis de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida

Se disolvieron aproximadamente 2,27 g de la base libre de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida en 28,0 g de 2-butanona a 65°C. A la solución a 65°C, se le añadieron aproximadamente 525 mg de 85% en peso de ácido fosfórico acuoso (H_3PO_4, 1-1,05 equiv). Después de que se cargaron a la reacción los cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-

dimetilbutil]benzamida, por ejemplo, preparados a partir del procedimiento del Ejemplo, 29, se añadieron aproximadamente 10 g de heptano durante 4 horas. La suspensión de reacción se enfrió luego hasta 15°C durante 12 horas. La suspensión se envejeció a 20°C durante por lo menos 2 horas y se filtró. El sólido se secó a 45°C-55°C durante 24 a 48 horas. Los sólidos secos, con los mismos patrones XRPD que los cristales iniciadores, se obtuvieron en forma de un polvo blanco con 85% de rendimiento. Las Figuras 18 a 23 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

Ejemplo 30: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de ácido acético de 5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida

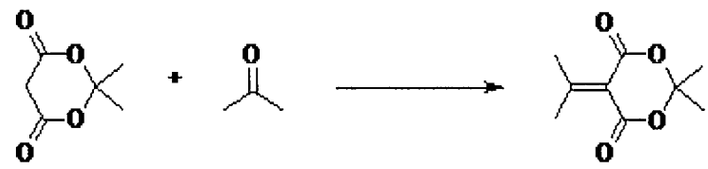
Se generaron cristales iniciadores de co-cristales de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida a partir de solución de ácido acético. Aproximadamente 200 mg de la base libre de 5-fluoro-2-[(R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida se disolvieron en 3 mL de ácido acético a temperatura elevada. La solución luego se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación. Se generaron sólidos cristalinos a partir de la solución, y se confirmó una relación molar 1:1 de ácido acético a 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida por RMN.

324

Ejemplo 31: Síntesis de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida usando ácido acético/acetato de butilo

Aproximadamente 200 mg de la base libre de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida se disolvieron en 3 mL de ácido acético a 70°C. A la solución a 70°C, se le añadieron aproximadamente 3,0 mL de acetato de butilo, seguidos de siembra con cristales iniciadores de co-cristales de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida, por ejemplo, elaborados por el procedimiento del Ejemplo 31. La suspensión de reacción se enfrió luego hasta 20°C durante 8 horas. La suspensión se envejeció a 20°C durante por lo menos 2 horas y se filtró. El sólido se secó a 45°C-55°C durante 24 a 48 horas. Los sólidos secos se obtuvieron como un polvo blanco con aproximadamente 90% de rendimiento. Las Figuras 24 a 29 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

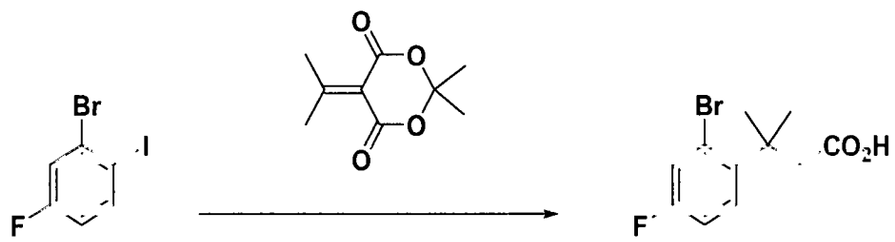
Ejemplo 32: Síntesis de solvato de anisol de (*R*)-2-(4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluorobenzamida



Ácido de Meldrum

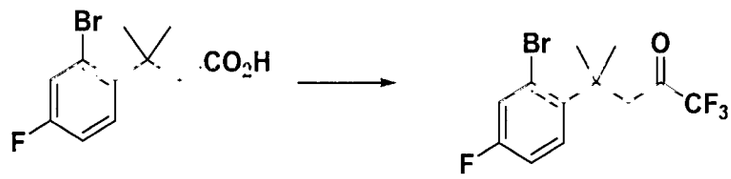
Se cargó ácido de Meldrum (100.0 g) a un reactor seco, lavado con nitrógeno. Se cargo luego acetona (632.1 ml) al reactor y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos a 20°C-25°C hasta que se obtuvo una solución. Después, se cargó ácido acético (0,791 ml) al reactor, seguido de 1,215 ml de morfolina, y la solución se agitó a 20°C-25°C durante aproximadamente 48 horas. Se retiró una alícuota (~0,2 ml) para el análisis de la conversión, que se controló por GC o ^{1}H-NMR. Si la relación del área % de 2,2-dimetil-5-(propan-2-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona a ácido de Meldrum es ≥80:20, se pasa a la etapa siguiente; si no, la partida debe añejarse durante 3 horas más antes de repetir el control. Se destiló la acetona a aproximadamente 40°C y 150-200 mmHg. Después de aproximadamente dos tercios de la reacción, se destiló el volumen, se cargaron 563 ml de metilciclohexano y continuó la destilación hasta que la acetona dejó de destilarse. Se recogió un total de 645 ml (508 g) de destilado para esta pasada. Se cargó MTBE (500 ml) a la partida a 40°C y ésta se enfrió hasta 20°C-25°C. Se observó la solución para asegurar que se obtuviera una solución turbia (sin sólidos). En presencia de sólidos, se puede cargar más cantidad de MTBE para efectuar la disolución. La partida se lavó rápidamente con dos porciones de 50 g de solución al 5% en peso de NaOH (preparada a partir de 5 g de NaOH y 95 ml de agua). Se destiló el MTBE a 40°C-45°C y 150-200

mmHg. Se recogió un total de 400 ml (300 g) de destilado para esta pasada. A medida que procede la destilación, se forma una suspensión blanca. La temperatura interna se elevó a 0°C-5°C en 1 hora y después se mantuvo a esta temperatura durante por lo menos 1 hora. Se filtró la suspensión, se lavó la torta con dos porciones de 100 ml de metilciclohexano frío (~0°C-5°C) y se secó el sólido a 20°C-35°C y 25-50 mmHg durante no menos de 4 horas. Se obtuvo 2,2-dimetil-5-(propan-2-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona en forma de un sólido blanco (93,7 g, 70,4% de rendimiento, 96,0% en peso de pureza según el ensayo).



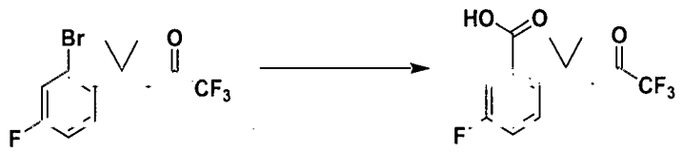
Se cargaron al reactor 2-bromo-4-fluoro-1-yodobenceno (42,2 ml) y 150 ml de THF. La partida se enfrió hasta -30°C. Se añadió cloruro de isopropil magnesio (i-PrMgCl, 162,9 ml, 2,0 M en THF) a un índice para mantener la temperatura entre -30°C y -20°C. La mezcla de reacción se añejó a aproximadamente -25°C a -20°C durante 30 minutos y el análisis GC o HPLC indicó >40:1 área % 3-fluorobromobenceno:2-bromo-4-fluoro-1-yodobenceno. Se añadió una solución de 2,2-dimetil-5-(propan-2-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (50,0 g) en THF (75,0 ml) a un índice para mantener la temperatura entre -20°C y -10°C. La partida se añejó a -15°C hasta -10°C durante un máximo de 2 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con una solución de 35,0 ml de HCl concentrado en 120 ml de agua y la temperatura se elevó de -10°C a 20°C durante la adición.

Se añadió DMF (150 ml) y se obtuvo una mezcla bifásica. El THF, 3-bromofluorobenceno residual y otros volátiles se destilaron a vacío (100-150 mmHg) a 75°C. La partida se calentó a 100°C durante 16 a 20 horas y después se enfrió hasta 20°C-25°C. Se añadió una solución de 25 ml de HCl concentrado en 175 ml de agua. La partida luego se sembró con ácido 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-metilbutanoico (~300 mg), se enfrió hasta 0°C-5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Se filtró el sólido, se lavó la torta con 100 ml de agua y se secó el sólido a 55±5°C a vacío (~100 mmHg) hasta que se determinó, por el Método Karl Fischer (KF), que el contenido de agua era <0,20% para dar ácido 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-metilbutanoico en forma de un sólido castaño (60,5 g, 81,0% de rendimiento, 99,4 área % pureza según HPLC (220 nm), KF = 0,10%).



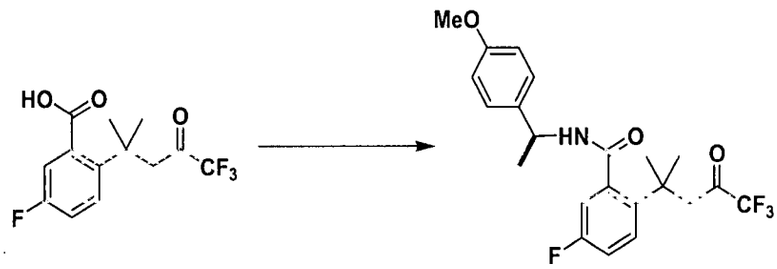
Se añadieron al reactor ácido 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-metilbutanoico (100,0 g) y 400 ml de tolueno. Después, se añadió anhídrido trifluoroacético (TFAA, 151,6 ml) a 25°C y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C-5°C. Se añadió luego piridina (132,3 ml) a un índice tal que la temperatura no excedió 35°C. Después, se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C-65°C y se mantuvo a esta temperatura durante 12 a 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C-5°C y se inactivó con 400 ml de agua a un índice tal que la temperatura no excedió 50°C. Se calentó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 a 2 horas y después se enfrió hasta 20°C-25°C. La mezcla de reacción se diluyó

luego con 400 ml de heptano, se agitó durante 5 minutos, y se dejó que las capas reposaran durante 10 minutos y luego se separaran. Después, la mezcla de reacción se trató con 400 ml de agua, se agitó durante 5 minutos, y las capas se dejaron reposar durante 10 minutos y luego se separaron. Se destiló la fase orgánica hasta el volumen mínimo agitable a vacío (~150 mmHg), a 60°C-70°C, y se añadieron 600 ml de heptano. La solución del producto oscuro se filtró a través de una capa de gel de sílice (100 g de SiO_2) y la capa se enjuagó con 600 ml de heptano. El filtrado amarillo claro se destiló a vacío (~150 mmHg) a 60°C-70°C hasta el volumen mínimo agitable. Se obtuvo una solución concentrada de 1,1,1-trifluoro-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-2-pentanona en heptano/tolueno (125,0 g, 76,6% en peso según el ensayo, 80,5% de rendimiento).



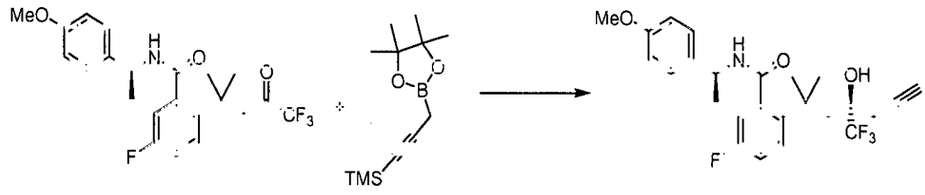
Se añadió al reactor hidruro de sodio (8,80 g, dispersión al 60% en peso en aceite mineral) bajo una atmósfera de hidrógeno, seguido de 150,0 ml de THF (que contenía 300-500 ppm de agua según lo determinado por KF). La suspensión se enfrió hasta una temperatura interna de 0°C-5°C y se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-2-pentanona (109,0 g, 55,0% en peso) en 70,0 ml de THF a un índice tal que la temperatura no excedió 10°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta 20°C-25°C durante 30 minutos y se apartó a 20°C-25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0°C-5°C y después se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (162,12 ml, 1,30 M en

THF) a un índice tal que la temperatura interna no excedió 20°C. Se añadió 1,4-dioxano (40,0 ml), se elevó la temperatura interna hasta 20°C-25°C y se apartó la mezcla de reacción a 20°C-25°C durante 2 a 3 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta una temperatura interna de -15°C a -10°C. Después, se burbujeó dióxido de carbono en la mezcla de reacción a un índice tal que la temperatura interna no superó 20°C, y se burbujeó dióxido de carbono hasta que se habían añadido por lo menos 1,5 equivalentes según lo determinado por el peso. Luego se apartó la mezcla de reacción a 5°C-15°C durante 30 minutos y después se enfrió hasta 0°C±5°C. Se añadió lentamente una solución de 62,5 ml de HCl concentrado en 187,5 ml de agua a un índice como para controlar el desprendimiento de gas hidrógeno y como para que la temperatura interna no excediera 30°C. Se destilaron el THF y el bromuro de isopropilo a una temperatura de la partida no superior a 35°C y 50-100 mmHg. Se añadieron 150 ml de agua a la mezcla de reacción y se disminuyó la temperatura hasta 0°C-5°C y se mantuvo así durante 2 horas. Se filtró el sólido, se lavó la torta con 200 ml de agua y se secó el sólido a vacío (25-100 mmHg) a 20°C-25°C durante 8 a 12 horas. Esto proporcionó 54,7 g de 1,1,1-trifluoro-4-(2-carboxi-4-fluorofenil)-4-metil-2-pentanona en 86,1% en peso de pureza según el ensayo (88% de rendimiento) y 97,2 área% pureza según HPLC (220 nm), y con un contenido de agua de 0,37% según lo determinado por KF.



Se cargó un reactor con 1,1,1-trifluoro-4-(2-carboxi-4-fluorofenil)-4-metil-2-pentanona (54,7 g, 86,1% en peso) y 250 ml de tolueno, y se agitó la suspensión a ~150 rpm. Se añadió cloruro de tionilo (12,93 ml) a la mezcla de reacción, seguido de dimetilacetamida (0,10 ml). Se calentó la suspensión resultante hasta una temperatura interna de aproximadamente 55°C±5°C durante por lo menos 3 horas; al alcanzar 55°C, la suspensión se transformó gradualmente en una solución. En un reactor aparte, se combinaron *S*-1-(4-metoxifenil)etilamina (26,18 ml), 37,1 ml de 2,6-lutidina y 100,0 ml de THF y se enfriaron hasta 0°C-5°C. La solución de tolueno/cloruro de ácido se cargó a la solución de amina/2,6-lutidina/THF a un índice tal que la temperatura interna no excedió 15°C. Se apartó la mezcla de reacción resultante a 20°C-25°C durante 30 minutos y después se enfrió hasta 0°C-5°C. Se añadió una solución de 50,0 ml de HCl concentrado en 200,0 ml de agua a la mezcla de reacción a un índice tal que la temperatura interna no excediera 30°C, y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se dejaron reposar las capas durante 10 minutos y se drenó la fase acuosa inferior. Se añadieron luego 200,0 ml de agua y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, se dejaron reposar las capas durante 10 minutos y se drenó la fase acuosa. Se destiló la fase orgánica hasta el volumen mínimo agitable (~100 ml para esta partida) a una temperatura de la camisa de 50°C-65°C y ~100-150 mmHg.

Se añadieron luego 300,0 ml de heptano a un índice tal como para mantener la mezcla de reacción a 65°C-75°C. Se añadieron 50,0 ml de agua y la temperatura se mantuvo a 70°C-75°C durante 15 a 30 minutos y después se disminuyó la temperatura interna en forma lineal de 70°C-75°C a aproximadamente 5°C durante 2 horas. Se apartó la mezcla de reacción a aproximadamente 5°C durante 2 horas, luego se filtró el sólido, se lavó con 100,0 ml de heptano y se secó a vacío (25-50 mmHg) con una purga de nitrógeno a 55°C±5°C durante 12 horas. Esto proporcionó 5-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)benzamida con 90% de rendimiento (61,7 g) y 99,1 área% pureza según HPLC (220 nm) y con un contenido de agua de 0,10% según lo determinado por KF.



La cetona 5-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)benzamida (153 g, 97,8% en peso, 353 mmol) se cargó a un matraz en nitrógeno con 300 ml de THF (267 g, grado ACS, <500 ppm agua). Se agitó la mezcla de reacción a T_{int} = 20°C a 30°C durante 60 a 90 minutos para disolver los sólidos. Luego se añadió (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-inil)silano de trimetilo (93,5% en peso, 108 g, 423 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la solución durante 10 a 60 minutos. Se cargó después *N*-isopropil-L-prolina (98,7% en peso, 69,08 g, 434 mmol) a un reactor seco de 2 L y el sistema se lavó con nitrógeno. Después, se añadieron 1000 ml de THF (889 g grado ACS, <500 ppm agua) al reactor y se

agitó la solución y se ajustó la temperatura de la partida hasta T_{int} = 20°C±2°C. Se añadió dietil cinc (solución 2,30 M en tolueno, 184 ml, 173 g, 423 mmol) sub-superficial al reactor a un índice tal como para controlar el desprendimiento de gas etano y como para mantener la T_{int} = 20°C a 35°C. Se ajustó la temperatura de la partida hasta T_{int} = 40°C y se agitó a T_{int} = 40°C a 45°C durante 3 a 4 horas para proporcionar una solución homogénea. La partida luego se enfrió hasta T_{int} = 20 ± 2°C. Se añadieron entonces la solución de 5-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)benzamida y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-inil)silano de trimetilo preparada anteriormente, a un índice constante de modo que la adición requirió 10 a 20 horas, mientras se mantenía la temperatura de la partida a T_{int} = 20°C±2°C. Se agitó la mezcla de reacción durante por lo menos 2 horas a T_{int} = 20°C±2°C. Se añadió HCl 3,0 M acuoso (425 ml, 444 g) al reactor, a un índice como para controlar el desprendimiento de gas etano y para mantener la T_{int} = 20°C a 30°C. Se agitó la solución bifásica durante 60 a 90 minutos a T_{int} = 20°C a 30°C y luego se detuvo la agitación y se dejó reposar las capas. Se separó la capa acuosa inferior (731,1 g, pH = 1,5). Se cargó metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 205,6 ml, 194,3 g, 900 mmol) al reactor a un índice como para mantener la T_{int} = 20°C a 30°C, la T_{int} se ajustó hasta 30°C-34°C y la suspensión se agitó a esta temperatura durante 60 a 90 minutos. La reacción se enfrió hasta T_{int} = 20°C±2°C y luego se añadieron 255 ml de HCl 3M acuoso al reactor a un índice tal como para mantener la T_{int} = 20°C-30°C. Se añadieron luego 550 ml de agua al reactor y la mezcla de

reacción se agitó durante 10 minutos a T_{int} = 20°C-25°C. El pH de la capa acuosa se ajustó hasta 5,0 a 7,0 por la adición de HCl 3M o NaOH 2M. La solución bifásica se concentró a vacío con una T_{int} no superior a 65°C y una T_{camisa} no superior a 85°C hasta aproximadamente 880 ml, eliminando 1407 g (1565 ml) de destilado. Se aumentó la presión en el reactor en atmósfera 1, y se añadieron al reactor 1200 ml de acetato de isopropilo (IpAc, 1046 g) a una T_{int} = 60°C±10°C. Luego, se enfrió la mezcla de reacción hasta T_{int} = 25°C±5°C y se agitó la solución bifásica durante 30 minutos a esta temperatura. Se añadieron luego 60 ml de HCl 3M acuoso al reactor y se agitó la solución bifásica durante 45 a 90 minutos a T_{int} = 25°C±5°C. Después, se detuvo la agitación y se dejó que las capas se separaran. Se separó la capa acuosa inferior (800,3 g, pH = 1,0). Se añadieron 300 ml de agua al reactor y se agitó la solución bifásica durante 20 minutos. Se detuvo luego la agitación y se dejó que se separaran las capas. Se separó la capa acuosa inferior (314,1 g, pH = 2,0). Se concentró la solución húmeda a vacío con una T_{int} = 60°C a 75°C y una T_{camisa} = no mayor que 85°C) hasta 430 ml ± 28 ml, eliminando 815 g ± 24 g (935 ± 28 ml) de destilado. Se ajustó la presión hasta atmósfera 1 y la temperatura de la mezcla de reacción hasta T_{int} = 83°C a 89°C, y se agitó la solución durante 30 minutos a esta temperatura. Se ajustó luego la temperatura de la mezcla de reacción hasta 75°C. Se añadió entonces 5-fluoro-2-((*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(trifluorometil)hept-6-in-2-il)-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (>95:5 dr, 375 mg) en forma de suspensión en 25% en vol IpAc en heptano (5 ml) al reactor. Se enfrió la mezcla de reacción hasta T_{int} =

60°C±5°C y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Después, se enfrió la mezcla de reacción hasta T_{int} = 20°C a 25°C durante no menos de 1 hora. Se añadió heptano (123,5 g, 180,6 ml) al reactor durante no menos de 1 hora y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se extrajo del reactor una muestra de 10 ml y se analizó por GC para obtener la relación GC-FID entre IpAc y heptano, usando la siguiente ecuación para determinar la cantidad real de IpAc presente en este punto en la mezcla de reacción:

$$\frac{M\,(IpAc)}{M\,(Heptano)} = \frac{A\,(IpAc)\times k}{A\,(Heptano)}$$

donde: M (IpAc) = masa de IpAc

M (Heptano) = masa de heptano

k = respuesta GC-FID relativa entre IpAc y heptano

A (IpAc) = área pico GC-FID de IpAc

A (Heptano) = área pico GC-FID de heptano

Por consiguiente,

$$k = \frac{M\,(IpAc)\times A\,(Heptano)}{M\,(Heptano)\times A\,(IpAc)} \quad \text{y} \quad M\,(IpAc) = \frac{A\,(IpAc)\times k\times M\,(Heptano)}{A\,(Heptano)}$$

Se calcula la cantidad de IpAc a carga para obtener 226,7 g de IpAc en base a la siguiente ecuación:

carga IpAc = Y = 226,72 - M (IpAc)

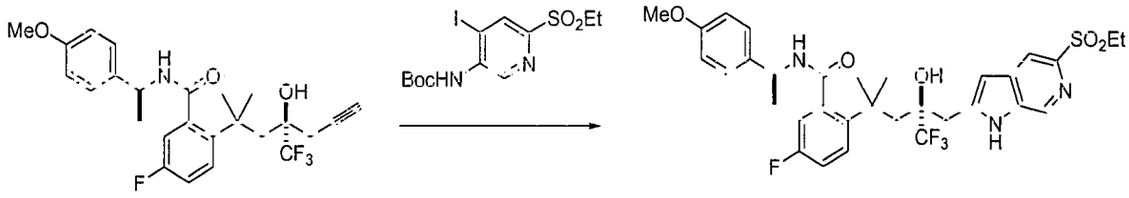
(a) si Y > 0: se carga la cantidad calculada de IpAc a la reacción (Y).

(b) si Y < 0: se calcula la cantidad de heptano a carga en base a la siguiente ecuación, y se carga esta cantidad de heptano al reactor durante no menos de 1 hora:

carga de heptano = Z = -2,898 x Y

Se añadió heptano (780 ml, 534 g) al reactor durante no menos de 1 hora a T_{int} = 20°C a 24°C y después se agitó

la mezcla de reacción a T_{int} = 20 a 24°C durante por lo menos 10 horas. Se recogieron los sólidos por filtración y se enjuagó el reactor con el filtrado y se recogieron los sólidos del enjuague por filtración. Después, se lavaron los sólidos con 15% en volumen de i-PrOAc en heptano (dos porciones de 125 ml) y se secó en una estufa de vacío a una temperatura no mayor que 55°C hasta perder <1% en peso por TGA o LOD. El producto se aisló en forma de un polvo blanquecino (119,61 g, 97,7% en peso, 99,3:0,7 dr).

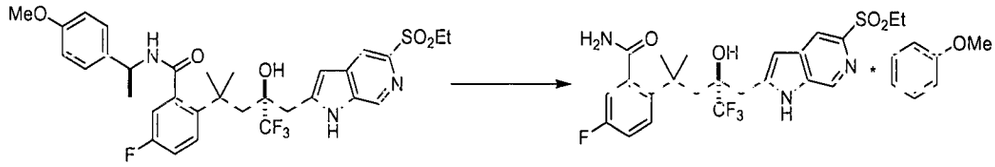


Se añadieron al reactor 5-fluoro-2-((*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(trifluorometil)hept-6-in-2-il)-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (51,20 g, 97,6% en peso, 107,35 mmol), 6-(etilsulfonil)-4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (45,00 g, 99,5% en peso, 108,61 mmol) y DABCO (24,6 g, 214,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadieron 100 ml de metanol desgaseado y se inició la agitación para obtener una suspensión blanca. Se añadió luego acetato de paladio (120,0 mg, 0,524 mmol) en forma de suspensión en 10 ml de MeOH desgaseado, y la reacción fue levemente exotérmica. La temperatura de camisa se elevó hasta 50°C±3°C y se mantuvo así por no menos de 12 horas. Se añadió luego DBU (24,76 g, 161,03 mmol) a un índice tal que la temperatura interna no excedió 53°C y se añejó la mezcla de reacción a 50°C±3°C por no menos de 2 horas. Se añadieron 500 ml de MTBE seguidos de 250 ml de agua a un índice tal como para mantener la temperatura interna entre

45°C-55°C. Después, se añadieron cristales iniciadores de 2-((*R*)-4-((5-(Etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (50 mg) en forma de una suspensión en 2 ml de MTBE. La temperatura de camisa se elevó en forma lineal de 50°C a 20°C-25°C durante 1 hora y se añejó la mezcla de reacción a 20°C-25°C durante no menos de 5 horas, pero no más de 20 horas. Se filtró el sólido, se lavó con 100 ml de MTBE y se secó o bien en el filtro o en una estufa de vacío a 20°C-30°C y 50-200 mmHg hasta que se logró LOD ≤40%. Se obtuvieron 97,4 g de un sólido blanco con 65,0% en peso de pureza (90,8% de rendimiento). Para reducir el nivel de Pd, se llevó a cabo la recristalización de la siguiente manera: se cargó la 2-((*R*)-4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (97,4 g, 65,0% en peso) al reactor, se añadieron 600 ml de metanol seguidos de 75,0 ml de 1-metilimidazol. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo (T_{int} = 65°C-67°C; T_{camisa} 80°C) y se mantuvo a esta temperatura durante no menos de 10 minutos, o hasta que se obtuvo una solución. Se añadieron 75,0 ml de agua a un índice tal que la temperatura interna se mantuvo a no menos de 62°C. Después, se añadieron cristales iniciadores de 2-((*R*)-4-((5-(Etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (15 mg) en forma de una suspensión en 0,5 ml de MeOH. Se ajustó la velocidad del agitador para lograr una buena agitación de la suspensión y luego se añadieron 115,0 ml de agua a un

337

índice tal que se mantuvo la temperatura interna a no menos de 62°C. Se añejó la mezcla de reacción a 65°C-70°C durante no menos de 15 minutos, la temperatura luego se elevó de modo lineal hasta 20°C-25°C durante 1 hora, y después se añejó la mezcla de reacción a 20°C-25°C durante no menos de 2 horas, pero no más de 18 horas. Se filtró el sólido, se lavó con dos porciones de 100 ml de agua/MeOH (60:40 v/v) y se secó a 65°C-75°C y 50-200 mmHg con un barrido de nitrógeno hasta que se logró LOD ≤4,0%. Se obtuvieron 57,5 g de un sólido blanco con una pureza en el ensayo HPLC de 95,3% en peso y LOD de 0,56% (HPLC área% = 99,3%; Pd = 14 ppm; rendimiento de la reacción y recristalización: 78,8%).



Se cargan 2-((*R*)-4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (50,0 g, 93,5%) en peso y 200 ml de anisol a un reactor, y se inicia la agitación a ~150 rpm para obtener una suspensión de color blanquecino. Se añadieron 100 ml de H_3PO_4 acuoso al 85% y se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C±5°C. Después de 1,0 hora, se controló la reacción por HPLC después de preparar una muestra, añadiendo una alícuota de ~0,1 de una mezcla de reacción a 10 ml de MeOH. Si el área % de 2-((*R*)-4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida es <0,5%, se procede, si no,

se añeja durante otros 30 minutos a 100°C±5°C y se repite el control por HPLC. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 65°C-70°C y se añadieron 200,0 ml de agua mientras se mantenía la mezcla de reacción a 65°C-70°C. Se obtuvo una suspensión bruta y se añadieron 150 ml de MEK mientras se mantenía la mezcla de reacción a 65°C-70°C. Ésta se transformó en una suspensión uniforme, que se mantuvo a 65°C-70°C durante 30 minutos, luego se elevó a 20°C-25°C durante no menos de 3 horas. La mezcla de reacción se mantuvo luego a 20°C-25°C durante 3 a 4 horas. Se filtró el sólido, se lavó con 150 ml de agua y después con 150 ml de una mezcla de MEK/heptano (1:2 v/v) y se transfirió a una estufa de vacío y se secó a 65°C-70°C con un barrido de nitrógeno hasta KF <0,5%. Se obtuvo solvato de anisol de (*R*)-2-(4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco-amarillo (44,1 g, 92,1% de rendimiento, HPLC: 98,0 área% (220 nm)).

Se pueden preparar otros análogos o compuestos relacionados (p. ej., 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida, (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida y (*R*)-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida), utilizando estos procedimientos o sus versiones modificadas.

Evaluación de propiedades biológicas

Se evaluó la unión de los compuestos de la invención a receptores de esteroides por un ensayo de unión competitiva de polarización de fluorescencia. Las descripciones detalladas para la preparación del complejo de receptor de glucocorticoides (GR) recombinante usado en este ensayo se describen en la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N° US 2003/0017503, presentada el 20 de mayo de 2002, e incorporada en este documento como referencia en su totalidad. La preparación de la sonda de dexametasona marcada con tetrametilrodamina (TAMRA) se realizó usando el procedimiento convencional de la bibliografía (M. Pons *et al.*, J. Steroid Biochem., 1985, 22, págs. 267-273).

A. Ensayo de unión competitiva a receptores de glucocorticoides

Etapa 1. Caracterización de la sonda fluorescente

Primero deben medirse las longitudes de onda para una excitación y emisión máximas de la sonda fluorescente. Un ejemplo de esta sonda es dexametasona marcada con rodamina (TAMRA).

Después se determinó la afinidad de la sonda por el receptor de esteroides en un experimento de titulación. El valor de polarización de fluorescencia de la sonda en tampón de ensayo se midió en un fluorómetro SLM-8100 usando los valores máximos de excitación y emisión descritos anteriormente. Se añadieron alícuotas de lisado de vector de expresión y se midió la polarización de fluorescencia después de cada adición hasta que no se observó ningún cambio adicional en el valor de polarización. Se usó un análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados para calcular la constante de disociación de la sonda a partir

de los valores de polarización obtenidos para la unión del lisado a la sonda.

Etapa 2. Selección de inhibidores de la unión de la sonda

Este ensayo usa polarización de fluorescencia (FP) para cuantificar la capacidad de los compuestos de ensayo de competir con dexametasona marcada con tetrametilrodamina (TAMRA) por la unión a un complejo de receptor de glucocorticoide (GR) humano preparado a partir de un sistema de expresión de insectos. El tampón de ensayo fue: TES 10 mM, KCl 50 mM, Na_2MoO_4 20 mM • $2H_2O$, EDTA 1,5 mM, CHAPS al 0,04% p/v, glicerol al 10% v/v y ditiotreitol 1 mM, pH 7,4. Los compuestos de ensayo se disolvieron hasta una concentración 1 mM en DMSO puro y después se diluyeron adicionalmente hasta una concentración de ensayo 10x en tampón de ensayo suplementado con DMSO al 10% v/v. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie a concentraciones de ensayo de 10x en tampón que contenía DMSO al 10% en placas de polipropileno de 96 pocillos. Se prepararon mezclas de reacción de unión en placas de microtitulación Dynex negras de 96 pocillos por medio de la adición secuencial de los siguientes componentes de ensayo a cada pocillo: 15 µl de solución de compuesto de ensayo 10x, 85 µl de lisado de baculovirus que contenía GR diluido 1:170 en tampón de ensayo y 50 µl de dexametasona marcada con TAMRA 15 nM. Fueron controles positivos mezclas de reacción que no contenían compuesto de ensayo; los controles negativos (blancos) eran mezclas de reacción que contenían dexametasona a una concentración de 0,7 µM a 2 µM. Las reacciones de unión se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y después se leyó la polarización de

fluorescencia en el LJL Analyst fijado a una excitación de 550 nm y una emisión de 580 nm, con el espejo dicroico de Rodamina 561 instalado. Los valores de CI_{50} se determinaron por un ajuste de curva no lineal repetitivo de los datos de la señal FP a una ecuación logística de 4 parámetros.

Los compuestos que se ha descubierto que se unen al receptor de glucocorticoides pueden evaluarse con respecto a la unión al receptor de progesterona (PR), al receptor de estrógenos (ER) y a receptores de mineralocorticoides (MR) para evaluar la selectividad de los compuestos por GR. Los protocolos para PR y MR son idénticos al método de GR anterior, con las siguientes excepciones: el lisado de células de insectos PR se diluye 1:7,1 y el lisado MR se diluye 1:9,4. La sonda PR es mifepristona marcada con TAMRA, utilizada a una concentración final de 5 nM en el ensayo, y los controles negativos (blancos) fueron reacciones que contenían mifepristona a 0,7 µM a 2 µM. El protocolo ER es similar a los protocolos anteriormente descritos, pero usa la sonda marcada con fluoresceína del receptor del kit PanVera. Los componentes del ensayo se obtienen en los mismos volúmenes que se han indicado anteriormente, para producir concentraciones de ensayo finales para ER de 15 nM y sonda ES2 de 1 nM. Además, el orden de adición de los componentes se modifica con respecto a los ensayos anteriores: primero se añade la sonda a la placa, seguido del receptor y el compuesto de ensayo. Las placas se leen en el LJL Analyst fijado a una excitación de 485 nm y una emisión de 530 nm, con el espejo dicroico de fluoresceína 505 instalado.

Los compuestos que se descubre que se unen al receptor de glucocorticoides pueden evaluarse con respecto a la disociación de la transactivación y la transrepresión por ensayos citados en la sección de Antecedentes de la Invención (C.M. Bamberger y H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (suppl. 3) 6-9) o por los ensayos descritos más adelante.

B. Ensayos celulares de receptores de glucocorticoides

1, Inhibición de la producción de IL-6 en fibroblastos (Ensayo celular de transrepresión)

Los fibroblastos de prepucio humano producen IL-6 en respuesta a la estimulación por la citoquina proinflamatoria IL-1. Esta respuesta inflamatoria, medida por la producción de IL-6, puede inhibirse eficazmente por dexametasona, un ligando sintético para el receptor de glucocorticoides (GR). Los compuestos que muestran unión a GR se evalúan con respecto a su capacidad de inhibir la producción de IL-6 en fibroblastos de prepucio humano.

Se cultivan fibroblastos de prepucio humano (ATCC N° Cat. CRL-2429) en placas de 96 pocillos a 5.000 células por pocillo el día previo al uso, en Medio de Dulbecco modificado por Iscove (GibcoBRL Life Technologies N° Cat 12440-053) suplementado con FBS filtrado con carbón al 10% (Clonetech N° Cat. SH30068) y gentamicina (GibcoBRL Life Technologies N° Cat. 15710-064). Al día siguiente, el medio de los pocillos se reemplaza con medio nuevo. Las células se tratan con IL-1 (rhIL-1α, R&D Systems N° Cat. 200-LA) a una concentración final de 1 ng/ml, y con los compuestos de ensayo a concentraciones finales de 10^{-5} M a 10^{-8} M, en un volumen total de 200 µl por pocillo. Las muestras se realizan en duplicado. Los pocillos de control

del efecto de fondo no reciben compuestos de ensayo ni IL-1. Los pocillos de control positivo reciben sólo IL-1 y representan la cantidad máxima (o 100%) de producción de IL-6. Las placas se incuban a 37°C durante una noche (de 15 a 18 horas), y se recogen los sobrenadantes al final de la incubación. Los niveles de IL-6 en los sobrenadantes se determinan por los kits ELISA para IL-6 (MedSystems Diagnostics GmbH, Viena, Austria, N° Cat. BMS213TEN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El grado de inhibición de IL-6 por los compuestos de ensayo se expresa en porcentaje con respecto a los controles positivos. Los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo se obtienen por ajuste de curvas no lineal.

La evaluación de la actividad de agonistas o antagonistas de los compuestos que se unen al receptor de glucocorticoides puede determinarse por cualquiera de los ensayos.

En general, el intervalo de potencia preferido en los ensayos anteriores está comprendido entre 0,1 nM y 10 µM, el intervalo de potencia más preferido es de 0,1 nM a 1 µM, y el intervalo de potencia más preferido es de 0,1 nM a 100 nM.

2. Modulación de la inducción de MMTV-Luc en células HeLa

Ensayo de compuestos con respecto a la actividad agonista o antagonista en la estimulación del promotor de MMTV-(virus de tumor mamario de ratón) en células HeLa.

Se cotransfectaron de manera estable células HeLa con el plásmido pHHLuc que contenía un fragmento del MMTV-LTR (-200 a +100 con respecto al sitio de inicio de la transcripción) clonado delante del gen de la luciferasa

(Norden, 1988) y el plásmido pcDNA3.1 (Invitrogen) que expresaba constitutivamente la resistencia al antibiótico selectivo GENETICIN®. Se seleccionaron los clones con la mejor inducción del promotor de MMTV y se usaron para experimentos adicionales.

Las células se incubaron durante una noche en medio DMEM sin rojo de fenol, suplementado con CCS al 3% (suero bovino tratado con carbón) y después se transfirieron a placas de 96 pocillos (15.000 células/100 µl/pocillo). Al día siguiente, se estimuló la activación del promotor de MMTV mediante la adición de compuesto de ensayo o dexametasona disuelta en DMSO (concentración final 0,2%). Las células de control se trataron sólo con DMSO. Después de 18 horas, las células se lisaron con reactivo de lisis (Promega, N° Cat. E1531), se añadió reactivo de ensayo de luciferasa (Promega, N° Cat. E1501) y se midió la luminiscencia brillante usando un luminómetro (BMG, Offenburg).

Para medir la actividad antagonista, el promotor de MMTV se pre-estimuló por medio de la adición de dexametasona (de 3 x 10^{-9} M a 3 x 10^{-8} M) poco antes de aplicar el compuesto de ensayo a las células. Como control se usó el antagonista de GR/PR esteroideo no selectivo mifepristona.

3. Inhibición de la producción de osteocalcina de la línea celular de osteoblastos MG-63

Células de osteocarcinoma humano MG-63 (ATCC, Cat. No. CRL-1427) se disponen en placas de 96 pocillos a 20.000 células por pocillos el día anterior al uso en 200 µL de medio de 99% D-MEM/F-12 (Gibco-Invitrogen, Cat. No. 11039-021), enriquecido con 1% penicilina y estreptomicina

(Gibco-Invitrogen, Cat. No. 15140-122), 10 µg/mL Vitamina C (Sigma, Cat. No. A-4544) y 1% Suero Bovino Fetal filtrado con carbón (HyClone, Cat. No. SH30068.02). Al día siguiente, los pocillos se reemplazan por medio nuevo. Las células se tratan con Vitamina D (Sigma, Cat. No. D1530) a una concentración final de 10 nm, y con los compuestos de ensayo a concentraciones de 10^{-6} M a 10^{-9} M, en un volumen total de 200 µL por pocillo. Las muestras se realizan en duplicado. Los pocillos de control del efecto de fondo no reciben Vitamina D ni compuestos. Los pocillos de control positivo reciben sólo Vitamina D, sin compuestos, y representan la cantidad máxima (100%) de producción de osteocalcina. Las placas se incuban a 37°C en una incubadora durante 48 horas, y se recogen los sobrenadantes al final de la incubación. Se determinan las cantidades de osteocalcina en los sobrenadantes por el kit ELISA de osteocalcina Glype (Zymed, Cat. No. 99-0054) según el protocolo del fabricante. La inhibición de osteocalcina por los compuestos de ensayo se expresa en porcentaje con respecto a los controles positivos. Los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo se obtienen por ajuste de curvas no lineal.

C. Ensayo de inhibición del citocromo P450

Este ensayo tiene como fin medir los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo para inhibir la enzima metabolizadora xenobiótica hepática CYP3A4, específicamente para el sustrato 7-benciloxi-4-(trifluorometil)cumarina. El ensayo emplea sistemas automáticos (Tecan o Zymark) para dispensar reactivos, tampones y muestras. Se ensayan ocho a diez concentraciones (en intervalos semi-logarítmicos) de cada compuesto de ensayo en K_3PO_4 200 mM, $NADP^+$ 1,3 mM,

glucosa-6-fosfato 3,3 mM, $MgCl_2$ 3,3 mM y 0,4 Unidades/mL glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Las muestras de ensayo, previamente disueltas en acetonitrilo o DMSO, se diluyen separadamente en tampón de ensayo. Se dispensan alícuotas de 100 mL duplicadas de compuesto de ensayo diluido a placas de ensayo de 96 pocillos (Packard Optiplate), y las placas se preincuban durante por lo menos 10 minutos a 37°C. Se añaden luego 100 mL de volumen de CYP3A4 recombinante humana (3,0 pmol) y sustrato 7-benciloxi-4-(trifluorometil)cumarina (50 mM) a cada pocillo de ensayo. La reacción se incuba durante 30 minutos a 37°C. Se aplica una curva de inhibición patrón que usa cetoconazol con cada placa de ensayo. La reacción finaliza con la adición de 75 mL de 80% acetonitrilo/20% base Tris 0,5 M. La placa se lee con una lectora de placas fluorescente (Tecan Spectrafluor o LJL Biosystems Analyst) a una longitud de onda de excitación de 409 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Los valores de CI_{50} se calculan usando el análisis SAS.

D. Solubilidad de alto rendimiento

1. Preparación de la muestra: A 3 mg de la sustancia del fármaco se le añaden 150 µL de DMSO. Se sonica la muestra durante 10-20 minutos y luego se agita en vórtex. Se introducen con pipeta 150 µL de cada muestra a una placa de 96 pocillos. Se introducen con pipeta 150 µL de DMSO a pocillos de una placa stock como control, con cada pasada en cada pH. La concentración de la muestra oscila entre 25 (en 300 µL de DMSO) y 50 mM (en 150 µL de DMSO).

2. Preparación de tampones a pH 4,5 y 7,4: (a) tampón a pH 4,5: 25 mL de solución de sistema (pION) cs hasta 1000 mL con agua DI (pH 2,85-2,90), se ajusta el pH hasta pH 4,5

con NaOH 0,5N. (b) tampón a pH 7,4: 25 mL de solución de sistema (pION) cs hasta 1000 mL con agua DI (pH 2,85-2,90), se ajusta el pH hasta pH 7,4 con NaOH 0,5N.

3. Preparación de muestra para incubación: (a) Solubilidad a pH 7,4: Se añaden 3 µL de cada muestra stock (incluyendo el control DMSO) a la placa de pocillos profundos que contiene 600 µL de tampón pH 7,4, se mezcla y se incuba durante 16-19 horas. La placa se sella bien durante el proceso de incubación. El contenido de DMSO final es 0,5%. (b) Solubilidad a pH 4,5: Se añaden 3 µL de cada muestra stock (incluyendo el control DMSO) a la placa de pocillos profundos que contiene 600 µL de tampón pH 4,5, se mezcla y se incuba durante 16-19 horas. La placa se sella bien durante el proceso de incubación. El contenido de DMSO final es 0,5%. (c) Preparación de placa UV de la muestra: Al final del período de incubación, se filtran a vacío 100 µL de muestra de la placa de pocillos profundos, empleando una placa de filtro. Se filtran a vacío otros 200 µL de muestra de la placa de pocillos profundos, empleando la misma placa de filtro pero con una placa colectora limpia. Se transfieren 75 µL del filtrado de la placa colectora a una placa de muestras UV. Se añaden 75 µL de propanol a esta placa de UV. La solución se mezcla y se lee el espectro, utilizando el espectrofotómetro de UV. (d) Análisis de datos: Los espectros recogidos para blanco, referencia y muestra de 250 nm a 498 nm se analizan utilizando el software pION. Si la muestra precipita, la solubilidad se indica como XX µg/mL. Si no hay precipitación y la muestra es soluble, la solubilidad se indica como >YY µg/mL (siendo YY la concentración inicial del compuesto en 5 µL o 10 µL de muestra stock).

E. Estabilidad microsómica humana

Se utiliza el cribado ultrarrápido de un solo punto de tiempo para estabilidad metabólica microsómica hepática humana a fin de medir el metabolismo *in vitro* de los compuestos de ensayo por enzimas microsómicas hepáticas humanas. Los datos obtenidos se analizan para calcular una semivida ($t_{½}$, minutos) de los compuestos de ensayo. El ensayo se realiza en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4 y NADPH 2,5 mM. Las muestras de ensayo se disuelven en acetonitrilo para una concentración del ensayo final de 1 µM a 10 µM. Se diluyen microsomas hepáticos humanos en tampón de ensayo hasta una concentración de ensayo final de 1 mg proteína/mL. Se añaden un volumen de 25 µL de solución de compuesto y 50 µL de suspensión de microsomas a 825 µL de tampón de ensayo. La preparación se incuba en un baño de agua a 37°C durante 5 minutos. La reacción comienza por la adición de 100 µL de NADPH. Se eliminan volúmenes de 80 µL de la mezcla de incubación a 0, 15 y 30 minutos del comienzo de la reacción y se añaden a 160 µL de acetonitrilo. Las muestras se agitan durante 20 segundos y luego se centrifugan durante 3 minutos a 3000 rpm. Se transfiere un volumen de 200 µL de sobrenadante a placas de filtro de fibra de vidrio de 0,25 mm y se centrifuga durante 5 minutos a 3000 rpm. Se añaden típicamente volúmenes de inyección de 10 µL a columnas de HPLC Zorbax SB C8 con ácido fórmico en agua o acetonitrilo a un caudal de 1,5 mL/min. La pérdida en porcentaje de compuesto precursor se calcula desde el área debajo de cada punto de tiempo para determinar la semivida.

F. Ensayos hERG

Los compuestos se ensayaron en alguno de los siguientes ensayos:

1. Ensayo de unión hERG

Actividad HERG del canal de potasio en células HEK-293 recombinantes humanas. Ligando: Astemizol 1,5 nM [^{3}H]; vehículo 1% DMSO. Tiempo de incubación/Temp: 60 min @ 25°C. Tampón de incubación: HEPES 10 mM, pH 7,4, 0,1% BSA, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 0,8 mM , NaCl 130 mM, NaEGTA 1 mM, Glucosa 10 mM. Ligando no específico: Astemizol 10 µM; 6,8 nM K_D; B_{max}: 6,3 pmol/mg Proteína; Unión específica: 90%; Método de cuantificación: Unión del radioligando; Criterios de significación: ≥ 50% de estimulación o inhibición máxima.

2. Ensayo patch clamp de hERG

El objetivo de este experimento es investigar los efectos de los compuestos de ensayo sobre la corriente de potasio mediada por HERG (IKr) en células de Riñón Embrionario Humano 293 (HEK293) que expresan establemente el canal de potasio codificado por HERG (gen humano asociado a ether-a-go-go). Las corrientes se registran a partir de células HEK293 a temperatura ambiente (20°C-22°C), usando la técnica patch-clamp de células enteras. Para investigar los efectos sobre el canal de potasio de HERG (IKr), las células HEK293 se fijan a un potencial de espera de 0 mV y se miden usando un patrón de pulso con amplitudes fijas (hiperpolarización: -80 mV para 25 ms; despolarización: +40 mV para 80 ms) que se repite a intervalos de 10 segundos. Los experimentos se realizan con tres a cuatro concentraciones y tres células diferentes para cada concentración. Se mide un nivel estable de corriente durante por lo menos 60 segundos, antes de aplicar el artículo de ensayo durante 5 minutos. Para la

evaluación de la corriente máxima de CI_{50}, esto se mide 1,5 ms después del paso hasta +40 mV y se registra la amplitud en presencia de los artículos de ensayo y control durante 5 minutos. Todos los compuestos se disuelven en DMSO para dar una solución stock 10 mM, y se preparan diluciones nuevas antes de comenzar los experimentos. La adquisición y el análisis de los datos se realizaron con pClamp 8.2 para Windows (Clampex y Clampfit, Axon Instruments Inc., EE. UU.). Los resultados se expresan como fracción de corriente remanente (I/I0). Los datos de concentración y respuesta se ajustan a una ecuación de la siguiente forma: $I/I0 = 1/(1+([compuesto]/CI_{50}))$. Se realizan ajustes cuadrados mínimos no lineales usando el software graph pad prism. Los valores de CI_{50} se calculan con un modelo de curva de dosis y respuesta sigmoidea.

Como se muestra en la Tabla 2, un compuesto azaindol no sustituido (Tabla 2, Compuesto 7), representativo de los compuestos descritos en la patente estadounidense No. 6.903.215, fue un potente inhibidor de CYP. La incorporación de una amida o un resto metil sulfona en el C(2) del grupo fenilo (Tabla 2, comparar Compuestos 2 y 5 frente al Compuesto 7) no mejora el perfil de CYP. Además, la sustitución en el C(5) del anillo azaindol con grupos tales como el grupo morfolinilo, que estaba entre los patrones que habían sido previamente descritos en la publicación de solicitud de patente estadounidense No. 2005/0176706, no alteró de modo significativo el perfil general de CYP (Tabla 2, comparar el Compuesto 3 frente al Compuesto 2 y el Compuesto 6 frente al Compuesto 5). De hecho, estos ejemplos indican que dichas sustituciones no son ventajosas.

351

No obstante, la presente invención demuestra, sorprendente e inesperadamente, que la sustitución en la posición 5 del anillo azaindol con un grupo alquilsulfonilo provee compuestos que tienen una inhibición de CYP significativamente menor, según lo representado por los valores de CI_{50} de inhibición de CYP3A4 (Tabla 2, comparar el Compuesto 1 frente a los Compuestos 2, 3 y 7, y el Compuesto 4 frente a los Compuestos 5, 6 y 7). Por lo tanto, la reducción en la actividad de CYP exhibida por los compuestos de la presente invención, en comparación con los compuestos asociados de la técnica anterior, es sorprendente e inesperada.

Tabla 2: Compuestos comparados

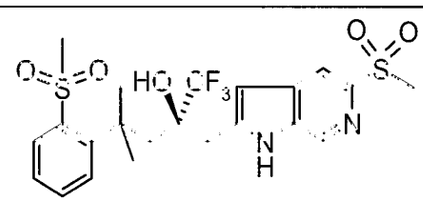
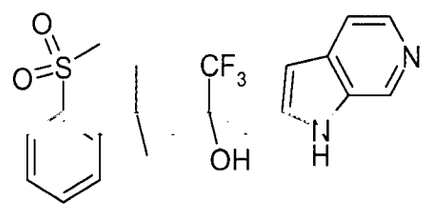
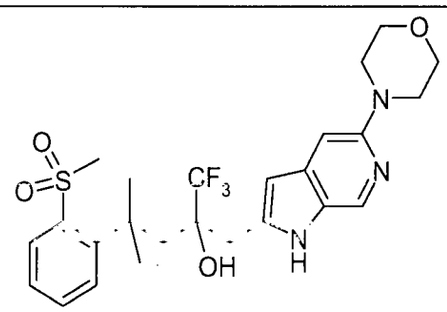
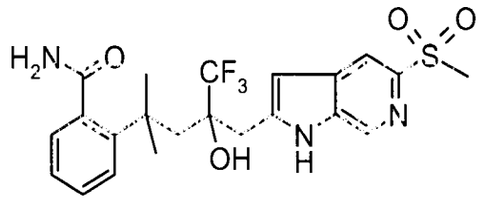
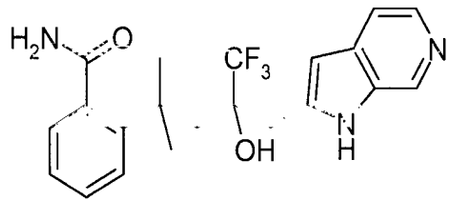
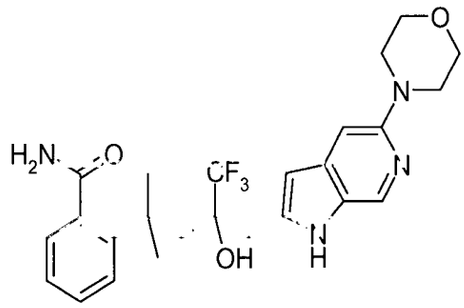
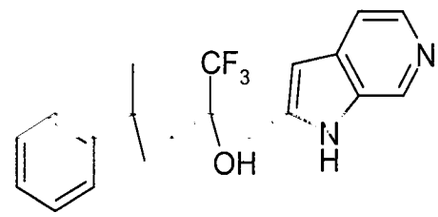
Compuesto No.	**Estructura**	**CI_{50} de inhibición de CYP3A4 [µM]**
1		> 30
2		0,18
3		0,01

Tabla 2: Compuestos comparados		
Compuesto No.	**Estructura**	**CI_{50} de inhibición de CYP3A4 [μM]**
4		> 30
5		0,51
6		2,7
7		0,9

Se han ensayado compuestos representativos de la presente invención y han mostrado actividad como moduladores de la función de receptores de glucocorticoides en uno o más de los ensayos anteriores (Tabla 1). Además, los compuestos de la presente invención, según lo representado en los ejemplos de la Tabla 3, en general han demostrado propiedades de tipo fármaco deseables, como inhibición del Citocromo P450 indicativo del potencial de

353

interacción de un fármaco con otro (representadas por los valores CI_{50} de inhibición de CYP3A4), inhibición de hERG que es indicativa de la prolongación QT del corazón, y propiedades ventajosas de farmacocinética (representadas por la estabilidad metabólica *in vitro*) y propiedades físico-químicas (representadas por solubilidad acuosa).

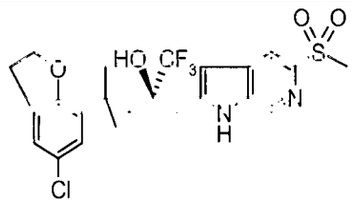
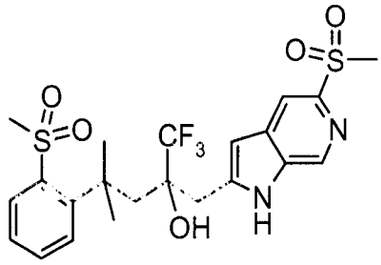
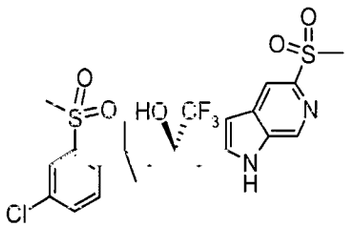
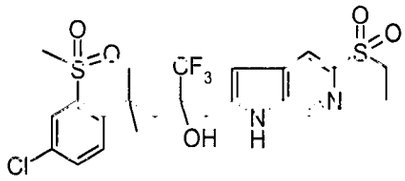
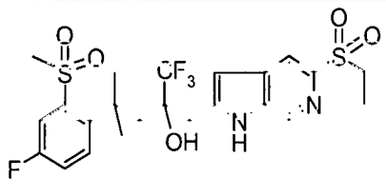
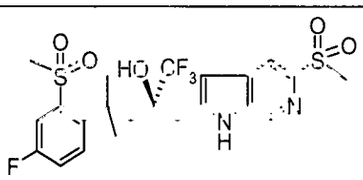
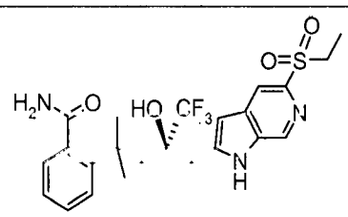
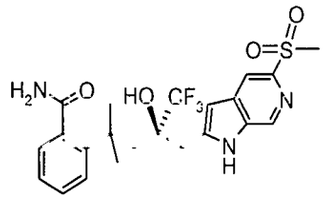
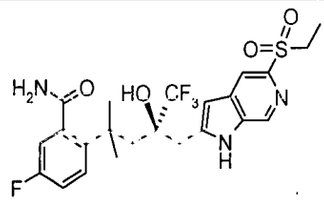
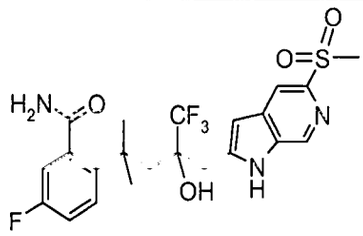
Tabla 3: Ejemplos adicionales				
Estructura	**CI_{50} de inhibición de CYP3A4 [µM]**	**CI_{50} de HERG [µM]**	**solubilidad acuosa a pH 7 [µg/mL]**	**semivida del microsoma hepático humano [min]**
	6,5	9,4	No determinado	<3
	>30	>10	59	<3
	4,2	>10	40	17
	>30	>10	18	11
	>30	>30	52	7
	14	>30	>100	14

Tabla 3: Ejemplos adicionales				
Estructura	**CI_{50} de inhibición de CYP3A4 [µM]**	**CI_{50} de HERG [µM]**	**solubilidad acuosa a pH 7 [µg/mL]**	**semivida del microsoma hepático humano [min]**
	>30	>30	>100	17
	>30	>30	17	44
	26	>30	>100	>300
	2,5	>30	>100	45

La invención provee además métodos para modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto según la invención. Si el propósito de modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente es tratar un estado de enfermedad o afección, la administración preferiblemente comprende una cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz de un compuesto farmacéuticamente

aceptable según la invención. Si el propósito de modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente es para un diagnóstico u otro fin (p. ej., determinar la adaptabilidad de un paciente a la terapia, o la sensibilidad a distintas dosis sub-terapéuticas de los compuestos según la invención), la administración preferiblemente comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, es decir, la cantidad necesaria para obtener el efecto o grado de modulación deseado.

Métodos de uso terapéutico

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención son útiles en la modulación de la función del receptor de glucocorticoides. Al hacer esto, estos compuestos tienen utilidad terapéutica en el tratamiento de estados de enfermedad y afecciones mediadas por la función del receptor de glucocorticoides o que se beneficiarían de la modulación de la función del receptor de glucocorticoides.

Como los compuestos de la invención modulan la función del receptor de glucocorticoides, tienen una actividad antiinflamatoria y antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa muy útil y pueden usarse en pacientes como fármacos, particularmente en forma de composiciones farmacéuticas como las indicadas más adelante, para el tratamiento de estados de enfermedad y afecciones.

Los compuestos agonistas de acuerdo con la invención pueden usarse en pacientes como fármacos para el tratamiento de los siguientes estados de enfermedad o indicaciones, que van acompañados de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

(i) Enfermedades pulmonares: enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier origen, particularmente asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS); bronquiectasia; bronquitis de diversos orígenes; todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, particularmente alveolitis alérgica; todas las formas de edema pulmonar, particularmente edema pulmonar tóxico; todas las formas de enfermedad pulmonar intersticial de cualquier origen, por ejemplo, neumonitis por radiación; y sarcoidosis y granulomatosis, particularmente enfermedad de Boeck.

(ii) Enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades articulares: todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda y polimialgia reumática; artritis reactiva; enfermedades reumáticas de tejidos blandos; enfermedades inflamatorias de tejidos blandos de otros orígenes; síntomas artríticos en enfermedades articulares degenerativas (artrosis); artritis traumática; colagenosis de cualquier origen, por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still y síndrome de Felty;

(iii) Enfermedades alérgicas: todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, edema angioneurótico, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a fármacos, derivados sanguíneos, agentes de contraste, etc., choque anafiláctico (anafilaxis), urticaria, edema angioneurótico y dermatitis de contacto;

(iv) Enfermedades de vasculitis: panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, arteritis temporalis, granulomatosis de Wegner, artritis de células gigantes y eritema nodosum;

(v) Enfermedades dermatológicas: dermatitis atópica, particularmente en niños; psoriasis; pitiriasis rubra pilaris; enfermedades eritematosas desencadenadas por diversos noxas, por ejemplo, rayos, agentes químicos, quemaduras, etc.; dermatosis bulosas; enfermedades del complejo liquenoide; prurito (por ejemplo, de origen alérgico); dermatitis seborreica; rosácea; pénfigo vulgar; eritema multiforme exudativo; balanitis; vulvitis; pérdida de pelo, tal como la que se produce en alopecia areata; y linfomas cutáneos de células T;

(vi) Enfermedades renales: síndrome nefrótico; y todos los tipos de nefritis, por ejemplo, glomerulonefritis;

(vii) Enfermedades hepáticas: disgregación de células hepáticas aguda; hepatitis aguda de diversos orígenes, por ejemplo, viral, tóxica o inducida por fármacos; y hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente;

(viii) Enfermedades gastrointestinales: enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo, enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa; gastritis; esofagitis péptica (reflujoesofagitis); y gastroenteritis de otros orígenes, por ejemplo, esprue no tropical;

(ix) Enfermedades proctológicas: eccema anal; fisuras; hemorroides; y proctitis idiopática;

(x) Enfermedades oculares: queratitis alérgica, uveítis o iritis; conjuntivitis; blefaritis; neuritis del nervio óptico; coroiditis; y oftalmia simpática;

(xi) Enfermedades de áreas del oído, nariz y garganta (ENT): rinitis alérgica o fiebre del heno; otitis externa, por ejemplo, producida por eccema de contacto, infección, etc.; y otitis media;

(xii) Enfermedades neurológicas: edema cerebral, particularmente edema cerebral relacionado con tumores; esclerosis múltiple; encefalomielitis aguda, meningitis; lesión aguda de la médula espinal; apoplejía; y diversas formas de crisis, por ejemplo, espasmos de nutación;

(xiii) Enfermedades de la sangre: anemia hemolítica adquirida; y trombocitopenia idiopática;

(xiv) Enfermedades tumorales: leucemia linfática aguda; linfoma maligno; linfogranulomatosis; linfosarcoma; metástasis extensiva, particularmente en carcinoma mamario, bronquial y prostático;

(xv) Enfermedades endocrinas: oftalmopatía endocrina; orbitopatía endocrina; crisis tirotóxica; Tiroiditis de Quervain; tiroiditis de Hashimoto; Morbus Basedow; tiroiditis granulomatosa; estruma linfomatosa y enfermedad de Grave;

(xvi) Trasplantes de órganos y tejidos y enfermedades de injerto contra hospedador;

(xvii) Estados graves de choque: por ejemplo choque séptico, choque anafiláctico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (abreviado generalmente como SIRS por sus iniciales en inglés: systemic inflammatory response syndrome).

(xviii) Terapia de sustitución en: insuficiencia adrenal primaria congénita, por ejemplo, síndrome adrenogenital; insuficiencia adrenal primaria adquirida, por ejemplo, enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune,

después de una infección, tumores, metástasis etc.; insuficiencia adrenal secundaria congénita, por ejemplo, hipopituitarismo congénito; e insuficiencia adrenal secundaria adquirida, por ejemplo, después de una infección, tumores, metástasis, etc.;

(xix) Dolor de origen inflamatorio, por ejemplo, lumbago; y

(xx) Diversos estados de enfermedad o afecciones distintas incluyendo diabetes de tipo I (diabetes dependiente de insulina), osteoartritis, síndrome de Guillain-Barre, reestenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión de reperfusión, enfermedades de resorción ósea, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión en múltiples órganos debida a un traumatismo, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoféresis y transfusión de granulocitos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento de cualquier otro estado de enfermedad o afección no mencionada anteriormente que se haya tratado, se esté tratando o se vaya a tratar con glucocorticosteroides sintéticos (véase, por ejemplo, H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological Fundamentals, Pharmacology, and Therapeutic Guidelines], Stuttgart: Verlagsgesellschaft mbH, 1998, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad). La mayoría o todas las indicaciones (i) a (xx) mencionadas anteriormente se describen con detalle en H.J.

Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. Además, los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar trastornos distintos de los indicados anteriormente o mencionados o descritos en este documento, incluyendo en la sección de Antecedentes de la Invención.

Métodos de uso diagnóstico

Los compuestos de la invención también pueden usarse en aplicaciones de diagnóstico y para fines comerciales y otros fines como patrones en ensayos de unión competitiva. En estos usos, los compuestos de la invención pueden usarse en forma de los propios compuestos o pueden modificarse por medio de la unión de un radioisótopo, marcador luminiscente, marcador fluorescente o similares para obtener una sonda marcada con radioisótopo, luminiscente o fluorescente, como sabrá un especialistas en la técnica y como se indica en Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6ª Edición, R.P. Haugland (ed.), Eugene: Molecular Probes, 1996; Fluorescence and Luminescence Probes for Biological Activity, W.T. Mason (ed.), San Diego: Academic Press, 1993; Receptor-Ligand Interaction, A Practical Approach, E.C. Hulme (ed.), Oxford: IRL Press, 1992, incorporándose cada uno en este documento como referencia en su totalidad.

Administración general y composiciones farmacéuticas

Cuando se usan como agentes farmacéuticos, los compuestos de la invención típicamente se administran en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse usando procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también

pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes que aumentan la estabilidad de los compuestos de la invención, facilitan la administración de composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas realizaciones, proporcionan una mayor disolución o dispersión, aumentan la actividad inhibidora, proporcionan una terapia auxiliar y similares. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse por sí mismos o junto con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, opcionalmente también junto con otras sustancias farmacológicamente activas. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz, aunque se pueden administrar en cantidades menores para diagnóstico u otros propósitos.

En particular, los compuestos de la invención son útiles en combinación con glucocorticoides o corticosteroides. Como se señaló anteriormente, la terapia convencional para una diversidad de trastornos inmunes e inflamatorios incluye la administración de corticosteroides, que tiene la capacidad de suprimir las respuestas inmunológicas e inflamatorias (A.P. Truhan *et al.*, Annals of Allergy, 1989, 62, págs. 375-391; J.D. Baxter, Hospital Practice, 1992, 27, págs. 111-134; E.P. Kimberly, Curr. Opin. Rheumatol., 1992, 4, págs. 325-331; M.H. Weisman, Curr. Opin. Rheumatol., 1995, 7, págs. 183-190; W. Sterry, Arch. Dermatol. Res., 1992, 284 (Suppl.), págs. S27-S29). Sin embargo, aunque terapéuticamente es beneficioso, el uso de corticosteroides está asociado con varios efectos secundarios, que varían desde efectos leves a posiblemente amenazadores para la vida, especialmente con el uso prolongado y/o de altas dosis de esteroides. Por

consiguiente, serían muy deseables métodos y composiciones que permitieran el uso de una dosificación eficaz menor de corticosteroides (efecto denominado "efecto de ahorro de esteroides") para evitar efectos secundarios indeseados. Los compuestos de la invención proporcionan dicho efecto de ahorro de esteroides consiguiendo el efecto terapéutico deseado por medio del uso de menores dosis y una administración menos frecuente de glucocorticoides o corticosteroides.

En particular, los compuestos de la invención son útiles combinados con otros fármacos comúnmente utilizados para tratar signos y síntomas, como también causas de indicaciones inflamatorias o inmunológicas, y también para tratar, prevenir o evitar efectos colaterales típicos inducidos por fármacos. Dichos fármacos podrían utilizarse con los compuestos de la invención en un producto de combinación en una dosis o administrarse en formulaciones separadas. Los ejemplos de dichos fármacos incluirían moléculas pequeñas utilizadas para el tratamiento de la artritis reumatoidea tales como metotrexato, ARAVA® (leflunomida), PLAQUENIL® (hidroxicloroquina) y AZULFIDINE® (sulfasalazina); compuestos de oro (p. ej., MYOCHRYSINE® (aurotiomalato sódico)); antibióticos (p. ej., minociclina); agentes inmunosupresores (p. ej., ciclosporina, azatiaprina ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina) y micofenolato mofetil); y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), tales como ibuprofeno, MOBIC® (meloxicam), CELEBREX® (celecoxib). Los ejemplos de dichos fármacos también incluirían agentes biológicos utilizados para el tratamiento de artritis reumatoidea tales como agentes anti-TNF, p. ej., ENBREL®

(etanercept), REMICADE® (infliximab), HUMIRA® (adalimumab); otras citocinas o antagonistas del receptor de citocinas, p. ej., antagonistas de IL-1; agentes que modulan la interacción celular, el tráfico celular, la adhesión celular o la señalización celular, p. ej., abatacept (ORENCIA®); y agentes que causan la disminución de células, p. ej., RITUXAN® (rituximab).

La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede realizarse usando cualquiera de los modos aceptados de administración de composiciones farmacéuticas. De esta manera, la administración puede ser por ejemplo, por vía oral, bucal (por ejemplo, por vía sublingual), nasal, parenteral, tópica, transdérmica, vaginal o rectal, en forma de un sólido, semisólido, polvo liofilizado o en formas de dosificación líquidas, tal como, por ejemplo, en forma de comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina dura y cápsulas elásticas de gelatina blanda, polvos, disoluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, preferiblemente en formas de dosificación unitaria adecuadas para una simple administración de dosificaciones precisas. Las composiciones farmacéuticas generalmente incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el/un agente activo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, excipientes, adyuvantes, diluyentes, vehículos o combinaciones de los mismos. Dichos excipientes, vehículos o aditivos farmacéuticamente aceptables, así como los métodos para preparar composiciones farmacéuticas para distintos modos de administración son bien conocidos por los especialistas

en la técnica. El estado de la técnica se evidencia, por ejemplo en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H. C. Ansel y N. G. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5ª Ed., Lea y Febiger, 1990; cada uno de los cuales se incorpora en esta memoria como referencia en su integridad para describir mejor el estado de la técnica.

Como podría esperar un especialista de la técnica, las formas de los compuestos de la invención utilizados en una formulación farmacéutica particular se elegirán (por ejemplo, sales) de forma que posean características físicas adecuadas (por ejemplo, solubilidad en agua) que son necesarias para que la formulación sea eficaz.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración bucal (sub-lingual) incluyen grageas que comprenden un compuesto de la presente invención en una base aromatizada, normalmente sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden preparados acuosos estériles de un compuesto de la presente invención. Esto preparados preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Las formulaciones farmacéuticas

inyectables se basan generalmente en disolución salina estéril inyectable, disolución salina de fosfato tamponada, suspensiones oleaginosas u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica y que generalmente se hacen estériles e isotónicos con la sangre. Las formulaciones farmacéuticas inyectables pueden proporcionarse por lo tanto como una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, incluyendo 1,3-butanodiol, agua, disolución de Ringer, disolución isotónica de cloruro de sodio, aceites fijos, tales como mono- o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos, tales como ácido oleico, y similares. Dichas formulaciones farmacéuticas inyectables se formulan de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o fijación y agentes de suspensión adecuados. Las formulaciones inyectables generalmente contendrán de 0,1 a 5% p/p de un compuesto de la invención.

Las formas de dosificación sólida para administración oral de los compuestos incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. Para dicha administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable que contiene uno o más compuestos de la invención se forma por medio de la incorporación de cualquiera de los excipientes empleados normalmente, tales como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, derivados de éter de celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, citrato, galato de propilo y similares. Tales formulaciones farmacéuticas sólidas pueden incluir formulaciones, como es bien conocido en la técnica, para proporcionar la liberación prolongada o sostenida del

fármaco en el tracto gastrointestinal mediante cualquier número de mecanismos que incluyen, pero sin estar limitados a ellos, liberación sensible al pH de la forma de dosificación basada en el cambio de pH del intestino delgado, erosión lenta del comprimido o la cápsula, retención en el estómago basada en las propiedades físicas de la formulación, bioadhesión de la forma de dosificación a la capa mucosa del tracto intestinal o liberación enzimática del fármaco activo de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires, que contienen opcionalmente adyuvantes farmacéuticos en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes adicionales tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación tópicas de los compuestos incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, nebulizaciones, inhalaciones, pomadas oculares, gotas oculares u óticas, vendajes impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para facilitar la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas. La aplicación tópica puede realizarse una vez o más veces al día dependiendo de las consideraciones médicas habituales. Además, los compuestos preferidos para la presente invención se pueden administrar de forma intranasal mediante la utilización tópica de

vehículos intranasales adecuados. Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de cremas o pomadas y etanol o alcohol oleílico para lociones. Dichos vehículos pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98% de la formulación, más habitualmente formarán parte de hasta aproximadamente 80% de la formulación.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para mantenerse en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Para administrarse en forma de un sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua mejor que intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Dichos parches contienen adecuadamente un compuesto de la invención en una solución acuosa y opcionalmente tamponada, disuelto y/o disperso en un adhesivo, o disperso en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%.

Para la administración por inhalación, los compuestos de la invención se liberan convenientemente en forma de pulverización en aerosol a partir de un dispositivo de pulverización con bomba que no requiere de gas propulsor o de un envase presurizado o un nebulizador mediante el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, tetrafluoroetano,

heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En cualquier caso, la unidad de dosificación de nebulización en aerosol puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida de manera que el inhalador de dosis medida resultante (MDI) se use para administrar los compuestos de la invención de una forma reproducible y controlada. Tales dispositivos de inhalación, nebulización o atomización son conocidos en la técnica anterior, por ejemplo en las publicaciones internacionales PCT N° WO 97/12687 (particularmente su figura 6, que es la base del nebulizador comercial RESPIMAT®); WO 94/07607; WO 97/12683; y WO 97/20590, a las que se hace referencia por el presente documento y cada una de las que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

La administración rectal puede realizarse utilizando supositorios de dosis unitarias en los que el compuesto está mezclado con sólidos solubles o insolubles en agua de bajo punto de fusión tales como grasas, manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, o similares. El compuesto activo normalmente es un componente minoritario, con frecuencia de aproximadamente 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el componente base.

En todas las composiciones farmacéuticas anteriores, los compuestos de la invención se formulan con un vehículo o excipiente aceptable. Por supuesto, los vehículos o excipientes usados deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no deben ser perjudiciales para el paciente.

El vehículo o excipiente puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto de la invención como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del compuesto activo. Tales vehículos o excipientes incluyen cargas inertes o diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, retardantes de disolución, aceleradores de la resorción, agentes de absorción y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o β-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los agentes disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal al día de un compuesto de la invención; preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día; y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, para administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 1050 mg al día de un compuesto de la invención, preferiblemente de aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 700 mg al día, y más preferiblemente de

aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 105 mg al día. Puede requerirse cierto grado de optimización de la dosis rutinaria para determinar un nivel y un patrón de dosificación óptimos.

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden todos los aditivos anteriores y similares.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A. COMPRIMIDOS	
Componente	Cantidad por comprimido (mg)
sustancia activa	100
lactosa	140
almidón de maíz	240
polivinilpirrolidona	15
estearato de magnesio	5
TOTAL	500

Se mezclan la sustancia activa molida finamente, la lactosa y una pequeña cantidad del almidón de maíz. La mezcla se tamiza, después se humedece con una disolución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan juntos. La mezcla se comprime para producir comprimidos de la forma y el tamaño adecuados.

B. COMPRIMIDOS	
Componente	Cantidad por comprimido (mg)
sustancia activa	80
lactosa	55
almidón de maíz	190
polivinilpirrolidona	15
estearato de magnesio	2
celulosa microcristalina	35
carboximetil almidón sódico	23
TOTAL	400

Se mezclan la sustancia activa molida finamente, una pequeña cantidad del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se trata con el resto del almidón de maíz y agua para formar un gránulo que se seca y se tamiza. Se añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

C. COMPRIMIDOS CON REVESTIMIENTO	
Componente	Cantidad por comprimido (mg)
sustancia activa	5
lactosa	30

C. COMPRIMIDOS CON REVESTIMIENTO	
Componente	Cantidad por comprimido (mg)
almidón de maíz	41,5
polivinilpirrolidona	3
estearato de magnesio	0,5
TOTAL	90

Se mezclan minuciosamente la sustancia activa, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona y la mezcla se humedece con agua. La masa húmeda se empuja a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45°C y los gránulos se pasan después por el mismo tamiz. Después de haber introducido el estearato magnésico mezclando, se comprimen núcleos convexos de comprimido con un diámetro de 6 mm en una máquina para preparar comprimidos. Los núcleos de comprimido así producidos se recubren de forma conocida con un recubrimiento que consiste esencialmente en azúcar y talco. Los comprimidos recubiertos terminados se pulen con cera.

D. CÁPSULAS	
Componente	Cantidad por cápsula (mg)
sustancia activa	50
almidón de maíz	268,5
estearato de magnesio	1,5
TOTAL	320

Se mezclan la sustancia y el almidón de maíz y se humedecen con agua. La masa humedecida se tamiza y se seca. Los gránulos secos se tamizan y se mezclan con estearato magnésico. La mezcla terminada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

E. DISOLUCIÓN EN AMPOLLAS	
Componente	Cantidad por ampolla
sustancia activa	50 mg
cloruro sódico	50 mg
Agua inyectable	5 mL

La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para hacerla isotónica. La solución obtenida se filtra libre de pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas al interior de ampollas que después se esterilizan y se cierran herméticamente por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

F. SUPOSITORIOS	
Componente	Cantidad por supositorio (mg)
sustancia activa	50
grasa sólida	1650
TOTAL	1700

Se funde la grasa dura. A 40°C, se dispersa homogéneamente la sustancia activa triturada en la grasa

fundida. La mezcla se enfría a 38°C y se vierte en moldes de supositorio ligeramente enfriados.

G. AEROSOL DE DOSIFICACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	0,005
trioleato de sorbitán	0,1
monofluorotriclorometano y difluorodiclorometano (2:3)	hasta 100

La suspensión se transfiere a un recipiente de aerosol convencional con una válvula de dosificación. Preferiblemente, se suministran 50 µl de suspensión por pulverización. La sustancia activa también puede dosificarse en dosis superiores si se desea (por ejemplo, 0,02% en peso).

H. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	1,0 mg
lactosa monohidrato	hasta 25 mg

I. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	2,0 mg
lactosa monohidrato	hasta 25 mg

376

J. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	1,0 mg
lactosa monohidrato	hasta 5 mg

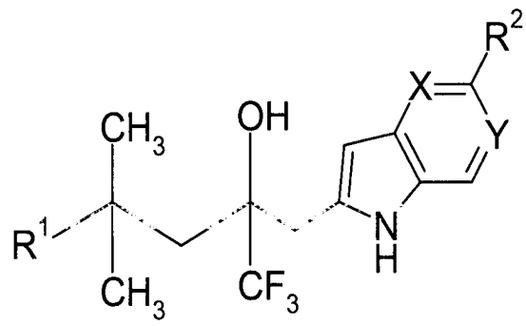
K. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	2,0 mg
lactosa monohidrato	hasta 5 mg

En los Ejemplos H, I, J y K, el polvo para inhalación se produce de manera convencional mezclando juntos los ingredientes individuales.

377

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en la que:

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH o N; y

Y es CH o N,

donde X y Y no son ambos CH,

o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos

sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH; y

Y es N,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1, C_2 o C_3, aminocarbonilo, halógeno y alquiltio C_1, C_2 o C_3, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1, C_2 o C_3, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH; y

Y es N,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, fluoro, cloro, bromo y alquiltio C_1 o C_2, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1, C_2 o C_3, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

X es CH; y

Y es N,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, fluoro, cloro, bromo y alquiltio C_1 o C_2, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1 o C_2, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

X es CH; y

Y es N,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

6. El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

(*R*)-4-(5--2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(5--2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(2-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(4--2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

4-(5--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-Metil-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida;

5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida;

383

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;

5-Cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-Cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfinil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;

4-(2-Bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

(*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[(*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; y

5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(2-metanosulfonil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

7. El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, seleccionado entre:

(*R*)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(2-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;

4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ^6-benzo[*b*]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

387

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-Metil-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida;

5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;

5-Cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-Cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfinil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;

y

4-(2-Bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

8. El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, seleccionado entre:

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;

5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-Cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida; y

5-Cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida,

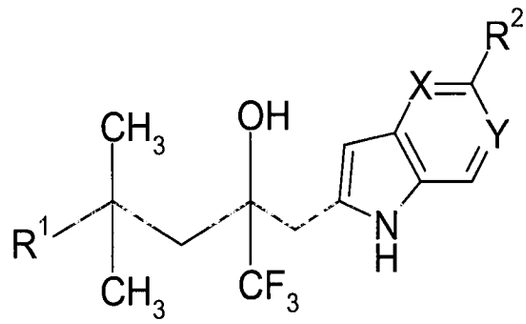
o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

9. El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado entre:

(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;
(*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
5-Fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; y
(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

10. El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado entre:
co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;
co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; y
co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

11. Un producto que surge de la reacción de un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en la que:

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH o N; y

Y es CH o N,

donde X y Y no son ambos CH,

o su tautómero o isómero óptico, con un ácido adecuado.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el ácido adecuado es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido

bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisúlfico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, áicod naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido undecanoico.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica moduladora de la función del receptor de glucocorticoides en un paciente.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad o afección mediada por la función del receptor

de glucocorticoides en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad o afección seleccionada entre: diabetes de tipo II, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades neurológicas, tumores adrenales y de pituitaria y glaucoma, en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

17. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos, en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, donde la enfermedad se selecciona entre: (i) enfermedades pulmonares; (ii) enfermedades reumáticas/enfermedades autoinmunes/enfermedades articulares; (iii) enfermedades alérgicas; (iv) enfermedades de vasculitis; (v) enfermedades dermatológicas; (vi) enfermedades renales; (vii) enfermedades hepáticas; (viii) enfermedades gastrointestinales; (ix) enfermedades proctológicas; (x) enfermedades oftálmicas; (xi) enfermedades de áreas del oído, nariz y garganta (ENT); (xii) enfermedades neurológicas; (xiii) enfermedades de la sangre; (xiv) enfermedades tumorales; (xv) enfermedades endocrinas; (xvi) trasplantes de órganos y tejidos y enfermedades de injerto contra hospedador; (xvii) estados severos de choque;

(xviii) terapia de sustitución; y (xix) dolor de origen inflamatorio.

19. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo y un glucocorticoide farmacéuticamente aceptable para la preparación de una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad o afección mediada por la función del receptor de glucocorticoides en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

20. Un método para preparar éster *terc.*-butílico del ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar 5-nitro-2-cloropiridina con etanotiolato de sodio para obtener 2-etilsulfanil-5-nitropiridina;

(b) hidrogenar la 2-etilsulfanil-5-nitropiridina para obtener 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina;

(c) hacer reaccionar la 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina con dicarbonato de di-*terc.*-butilo para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico;

(d) añadir *n*-butil-litio, gota a gota, a una solución del éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en un disolvente adecuado;

(e) añadir yodo en un disolvente adecuado, gota a gota, a la solución de la etapa (d), seguido de tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico; y

(f) combinar el éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, $NaIO_4$ y

cloruro de rutenio (III) en un disolvente adecuado, seguido de agitación y tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

21. Éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico.

22. Éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

23. Un método para preparar éster *terc.*-butílico del ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar 5-nitro-2-cloropiridina con metanotiolato de sodio para obtener 2-metilsulfanil-5-nitropiridina;

(b) hidrogenar la 2-metilsulfanil-5-nitropiridina para obtener 6-metilsulfanilpiridin-3-ilamina;

(c) hacer reaccionar la 6-metilsulfanilpiridin-3-ilamina con dicarbonato de di-*terc.*-butilo para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico;

(d) añadir *n*-butil-litio, gota a gota, a una solución del éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en un disolvente adecuado;

(e) añadir yodo en un disolvente adecuado, gota a gota, a la solución de la etapa (d), seguido de tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico; y

(f) combinar el éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, $NaIO_4$ y cloruro de rutenio (III) en un disolvente adecuado, seguido de agitación y tratamiento para obtener éster

terc.-butílico del ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

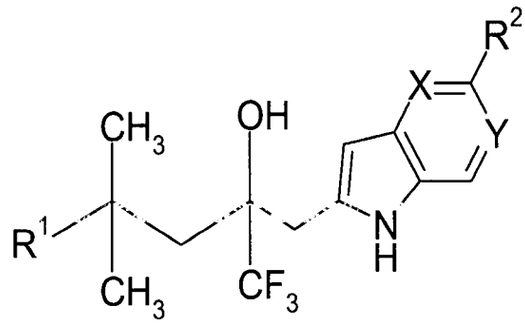
24. Éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico.

25. Éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

398

RESUMEN

Compuesto de Fórmula (I)



(I)

en la que R^1, R^2, X y Y son como se definen en esta memoria, o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal del mismo; composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y métodos para modular la función del receptor de glucocorticoides y métodos para tratar estados de enfermedad o afecciones mediadas por la función del receptor de glucocorticoides o caracterizadas por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos en un paciente usando estos compuestos.

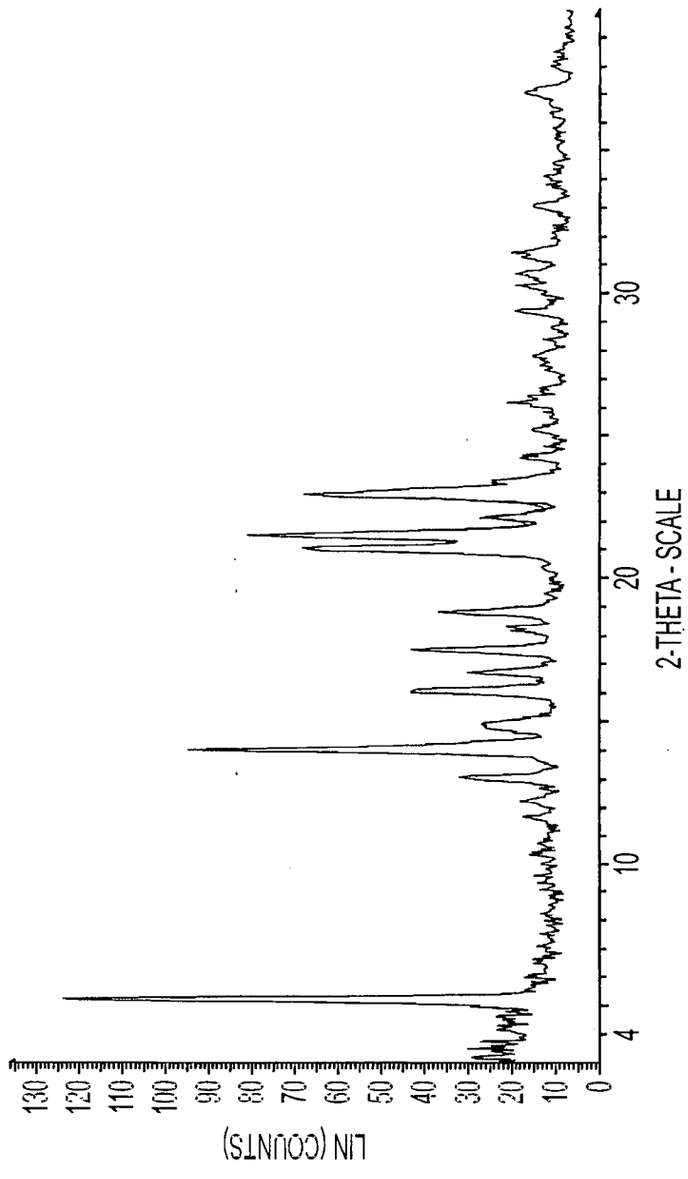

LIN (COUNTS)
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4
10
20
30
2-THETA - SCALE

FIG. 1

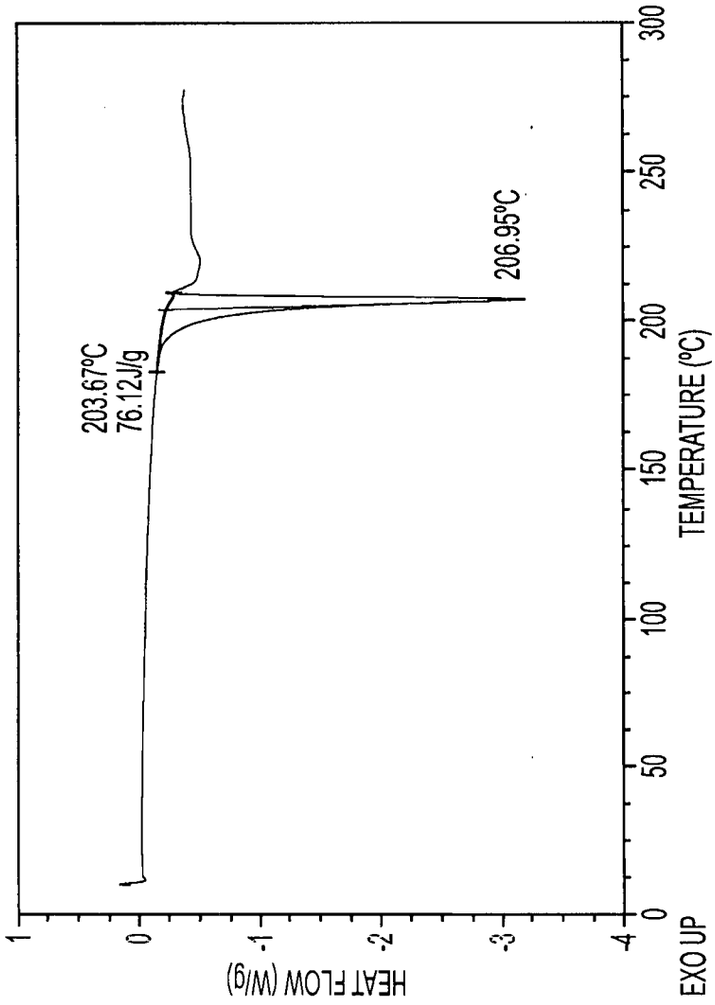

203.67°C
76.12J/g
206.95°C
HEAT FLOW (W/g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 2

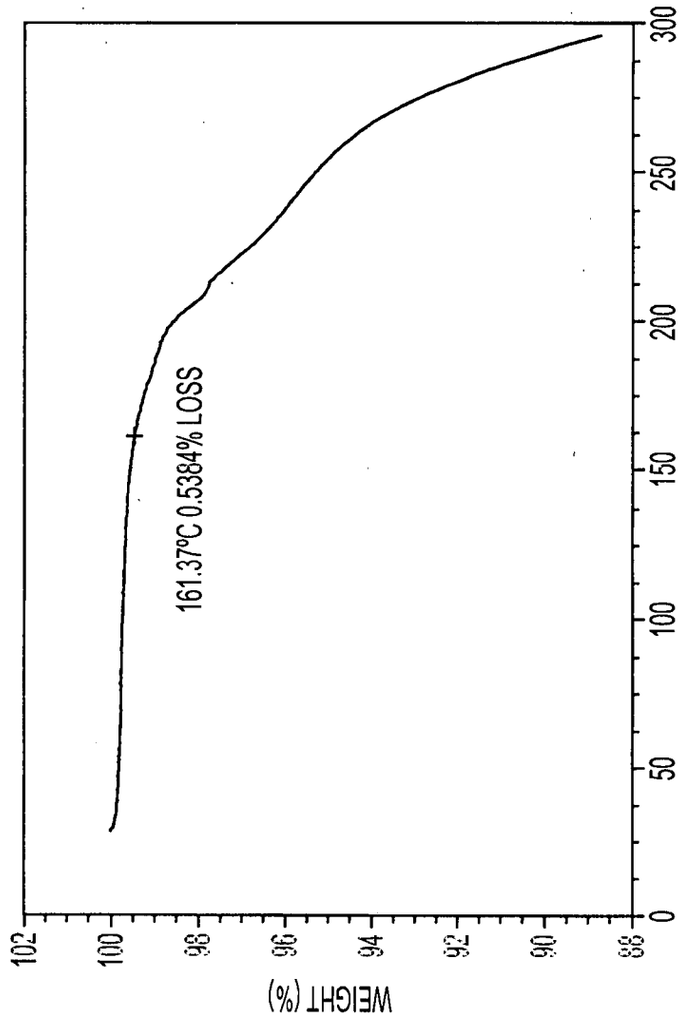

161.37°C 0.5384% LOSS
WEIGHT (%)
TEMPERATURE (°C)
102
100
98
96
94
92
90
88
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 3

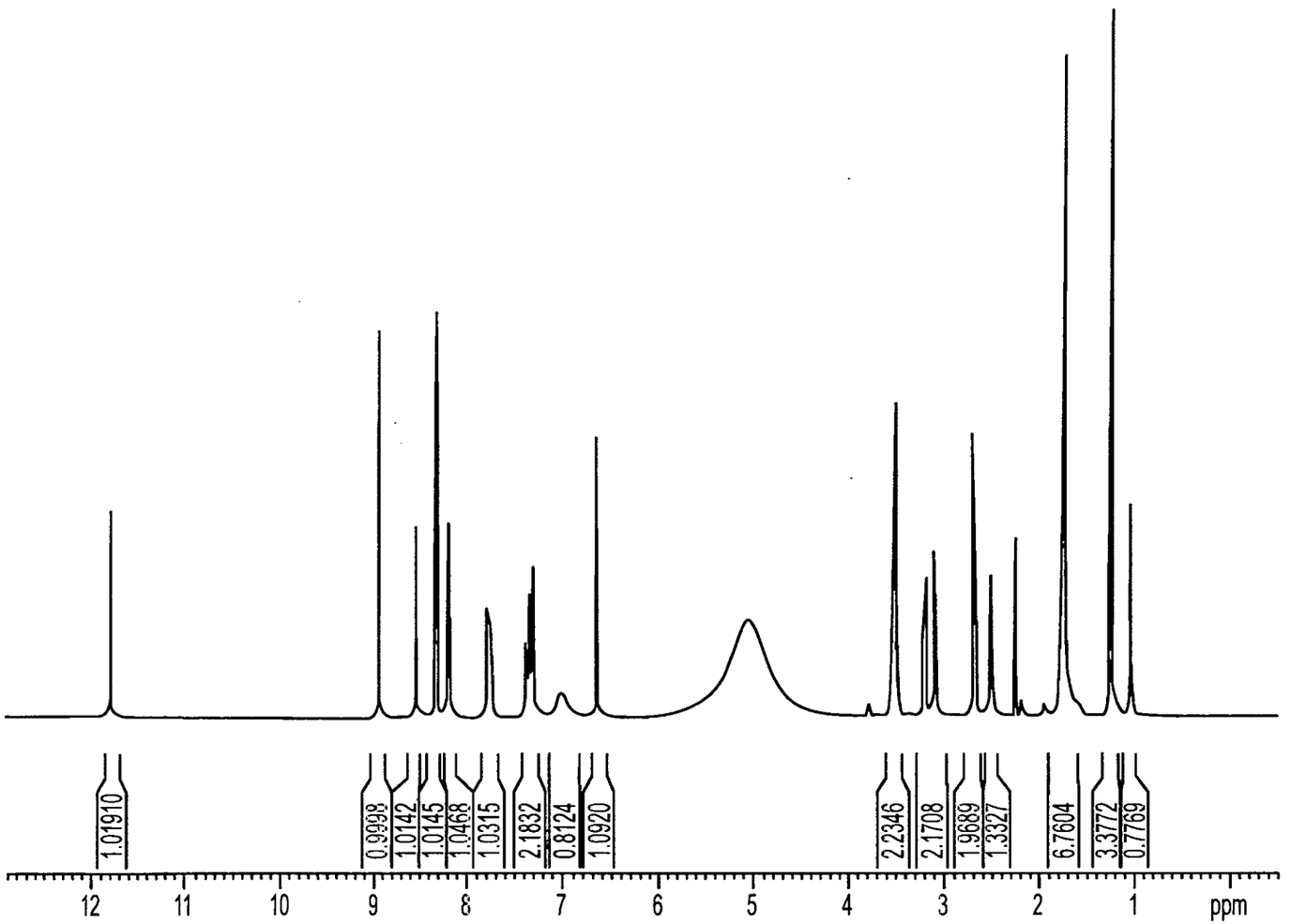


FIG. 4

F2 - ACQUISITION PARAMETERS

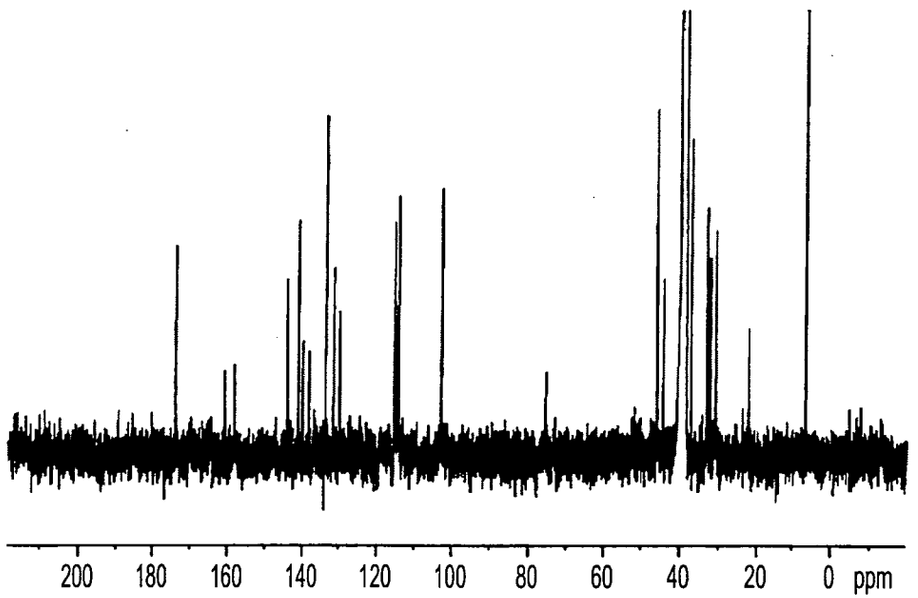
DATE_	20070205	
TIME	17.26	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zg30	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	16	
DS	0	
SWH	8278.146	Hz
FIDRES	0.252629	Hz
AQ	1.9792372	SEC
RG	143.7	
DW	60.400	USEC
DE	6.00	USEC
TE	294.2	K
D1	1.50000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC

======== CHANNEL f1 ========

NUC1	1H	
P1	9.06	USEC
PL1	-2.00	dB
SFO1	400.3332026	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS

SI	32768	
SF	400.3299138	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.30	Hz
GB	0	
PC	1.00	



F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20070207	
TIME	22.38	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zgpg30	
TD	65536	
SOLVENT	DMSO	
NS	4096	
DS	4	
SWH	23980.814	Hz
FIDRES	0.365918	Hz
AQ	1.3664756	SEC
RG	14596.5	
DW	20.850	USEC
DE	6.00	USEC
TE	294.2	K
D1	0.50000000	SEC
d11	0.03000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	13C	
P1	8.10	USEC
PL1	-3.00	dB
SFO1	100.6731249	MHz
======== CHANNEL f2 ========		
CPDPRG2	WALTZ16	
NUC2	1H	
PCPD2	100.00	USEC
PL2	-2.00	dB
PL12	18.86	dB
PL13	18.86	dB
SFO2	400.3316013	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	32768	
SF	100.6631093	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	3.00	Hz
GB	0	
PC	1.40	

FIG. 5

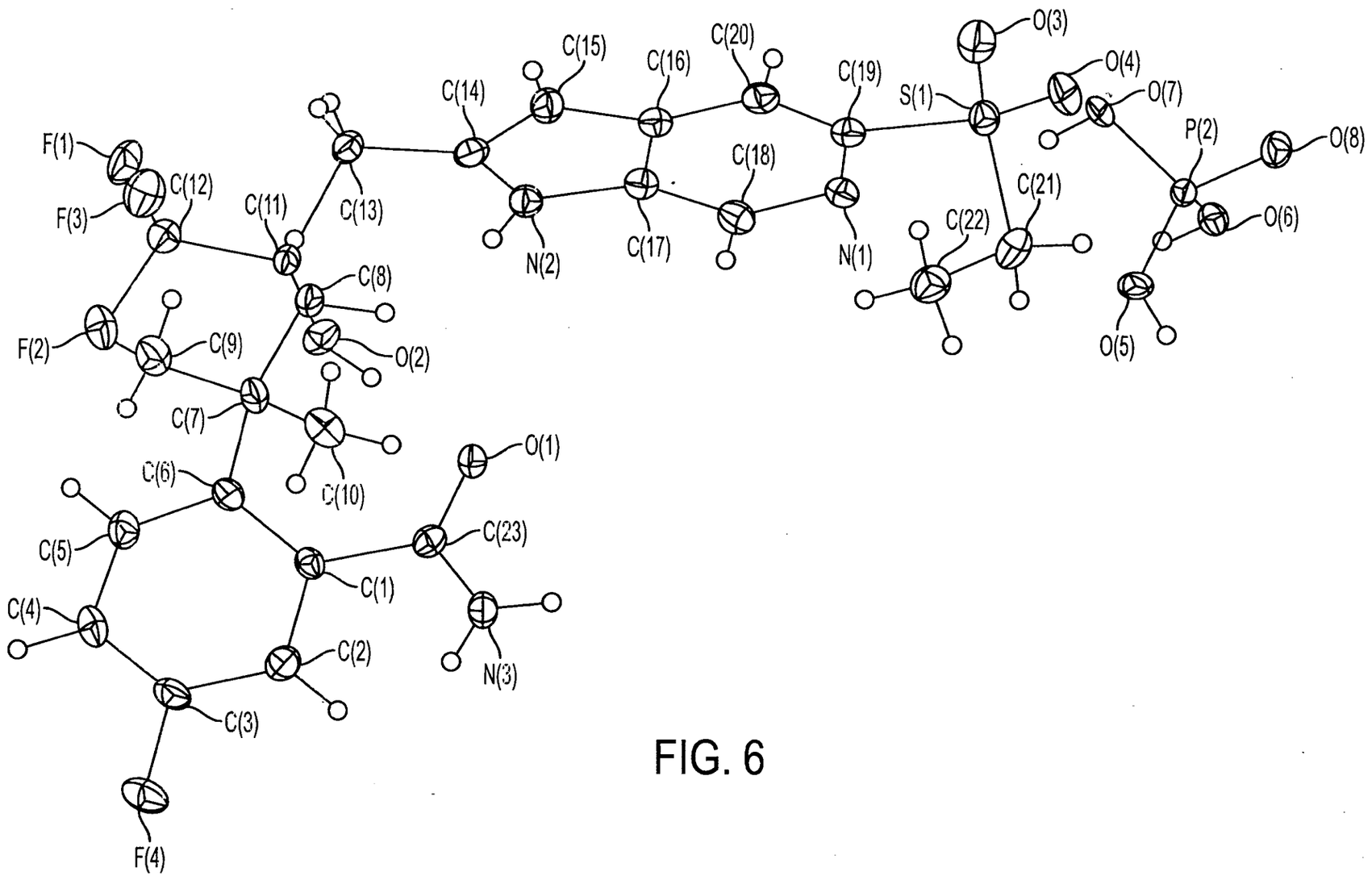

F(1)
F(3)
C(12)
C(11)
C(13)
C(14)
C(15)
C(16)
C(20)
C(19)
O(3)
S(1)
O(4)
O(7)
P(2)
O(8)
C(18)
C(21)
C(22)
O(6)
N(2)
C(17)
N(1)
C(8)
F(2)
C(9)
O(2)
O(5)
C(7)
O(1)
C(6)
C(10)
C(23)
C(5)
C(1)
C(4)
C(2)
N(3)
C(3)
F(4)

FIG. 6

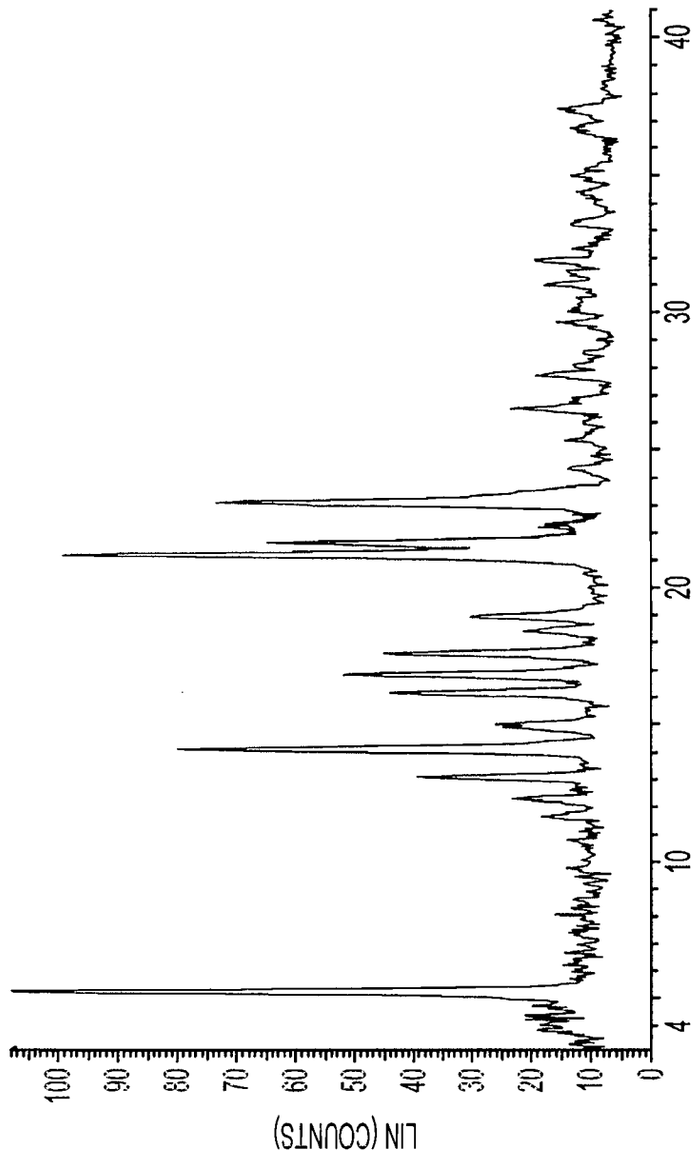

LIN (COUNTS)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4
10
20
30
40
2-THETA - SCALE

FIG. 7

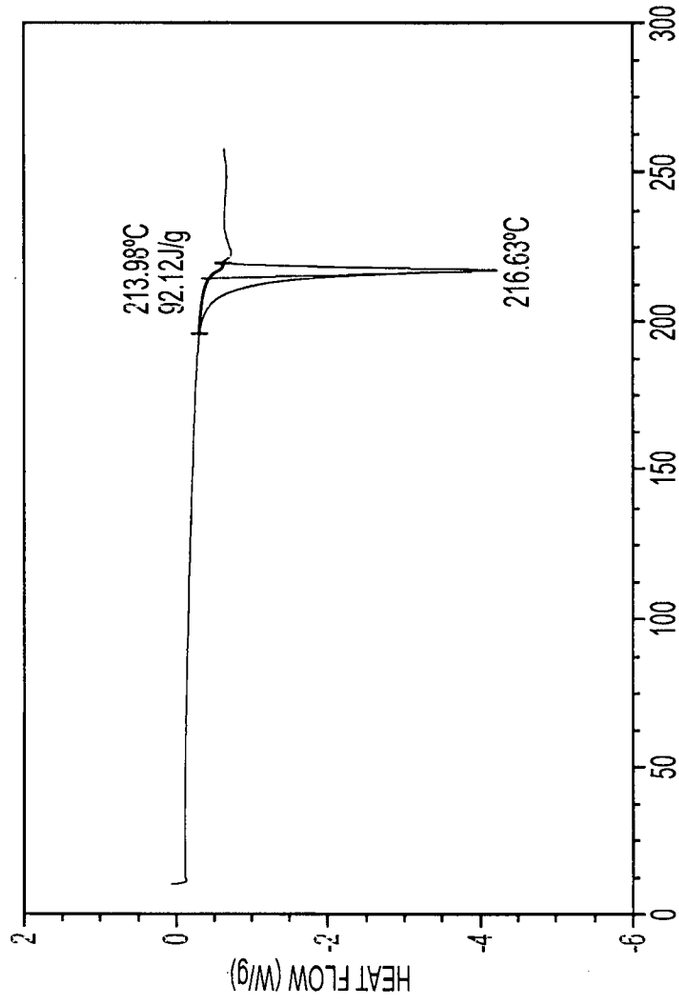

213.98°C
92.12J/g
216.63°C
HEAT FLOW (W/g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 8

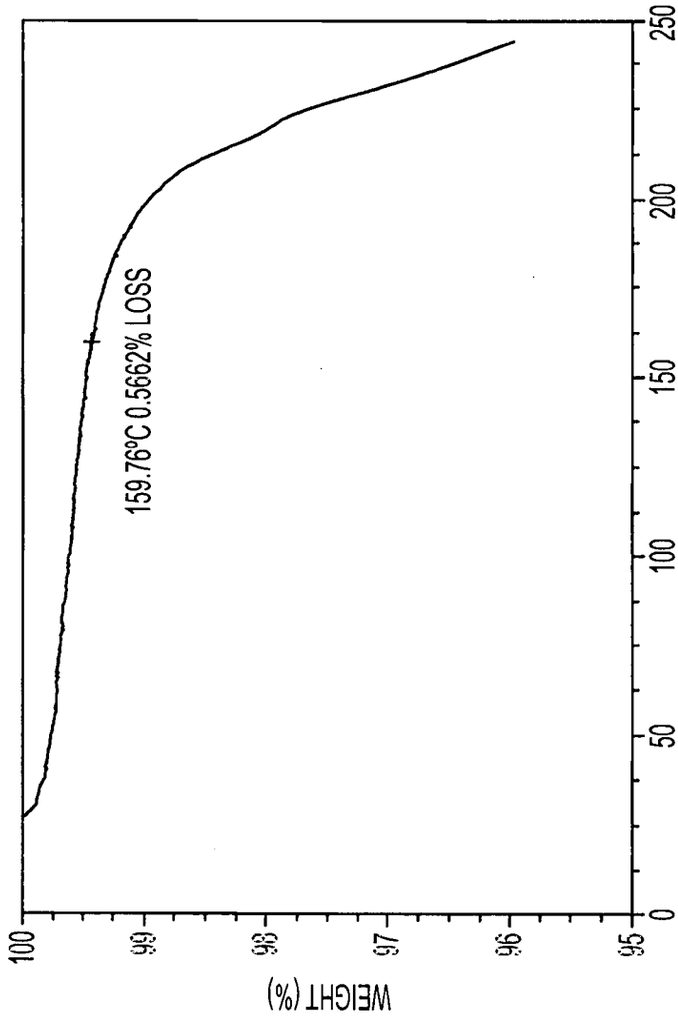

100
99
98
97
96
95
WEIGHT (%)
0
50
100
150
200
250
TEMPERATURE (°C)
159.76°C 0.5662% LOSS

FIG. 9

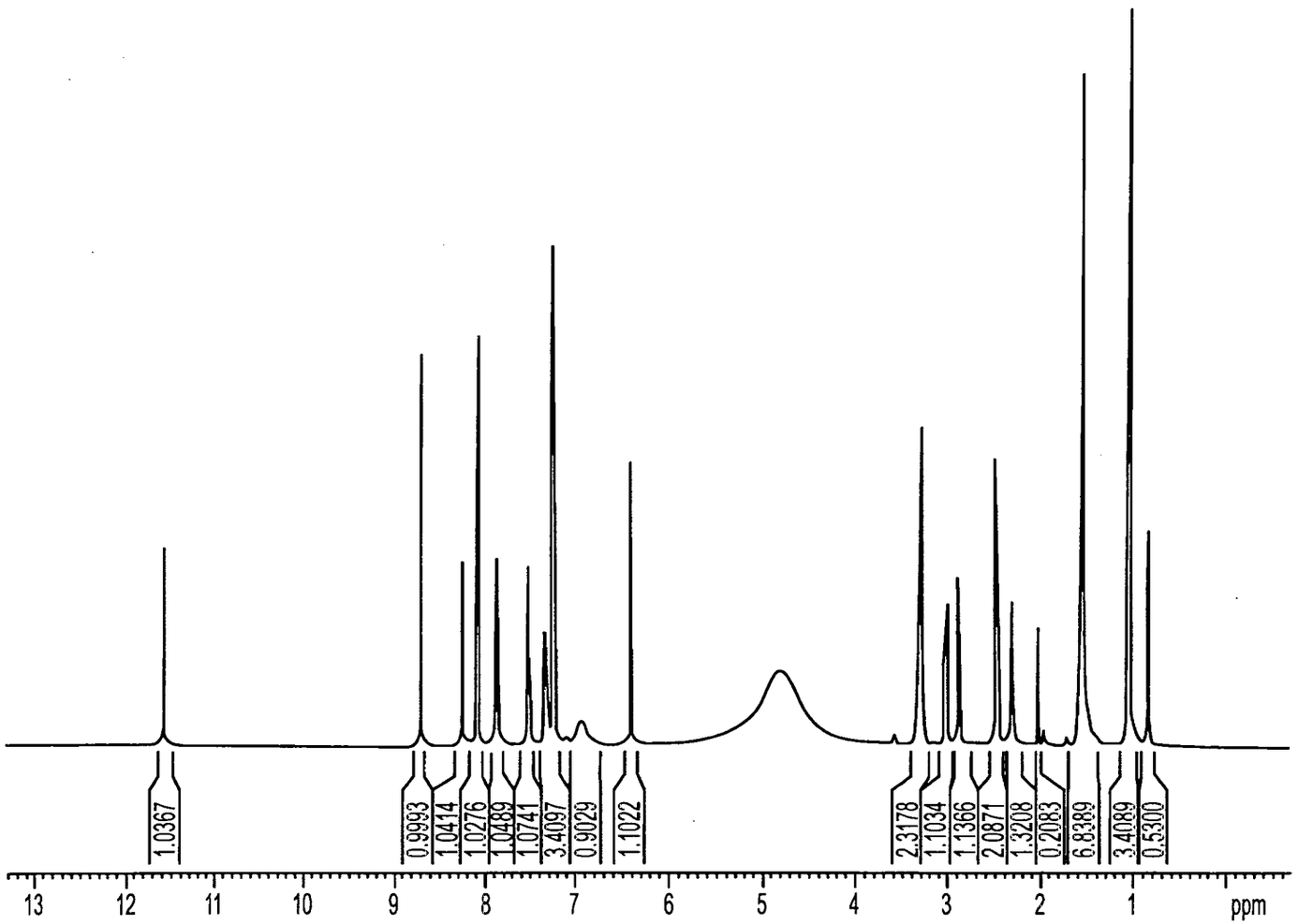


FIG. 10

F2 - ACQUISITION PARAMETERS

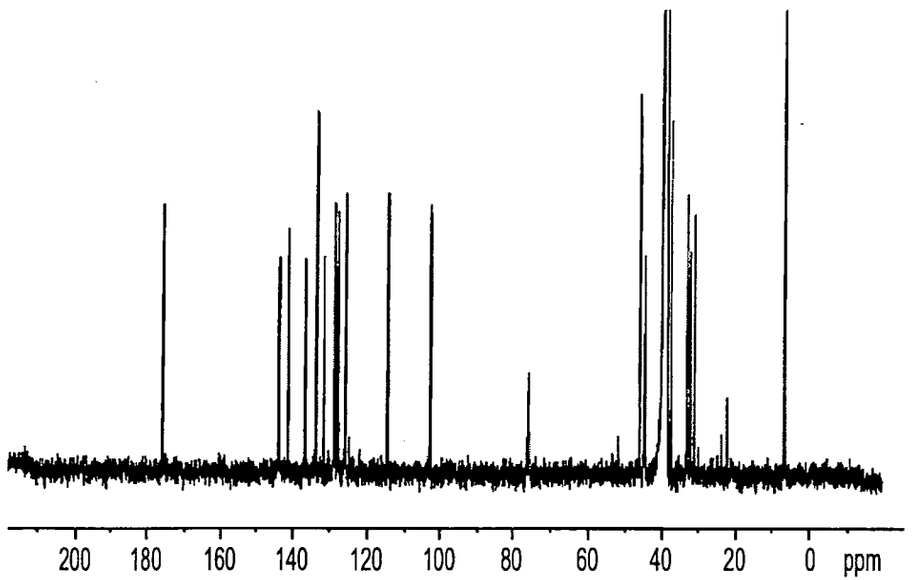
DATE_	20070129	
TIME	17.35	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zg30	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	16	
DS	0	
SWH	8278.146	Hz
FIDRES	0.252629	Hz
AQ	1.9792372	SEC
RG	143.7	
DW	60.400	USEC
DE	6.00	USEC
TE	294.2	K
D1	1.50000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC

======== CHANNEL f1 ========

NUC1	1H	
P1	9.06	USEC
PL1	-2.00	dB
SFO1	400.3332026	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS

SI	32768	
SF	400.3299996	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.30	Hz
GB	0	
PC	1.00	



F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20070130	
TIME	4.00	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zgpg30	
TD	65536	
SOLVENT	DMSO	
NS	8192	
DS	4	
SWH	23980.814	Hz
FIDRES	0.365918	Hz
AQ	1.3664756	SEC
RG	8192	
DW	20.850	USEC
DE	6.00	USEC
TE	294.2	K
D1	0.50000000	SEC
d11	0.03000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	13C	
P1	8.10	USEC
PL1	-3.00	dB
SFO1	100.6731249	MHz
======== CHANNEL f2 ========		
CPDPRG2	WALTZ16	
NUC2	1H	
PCPD2	100.00	USEC
PL2	-2.00	dB
PL12	18.86	dB
PL13	18.86	dB
SFO2	400.3316013	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	32768	
SF	100.6631093	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	3.00	Hz
GB	0	
PC	1.40	

FIG. 11

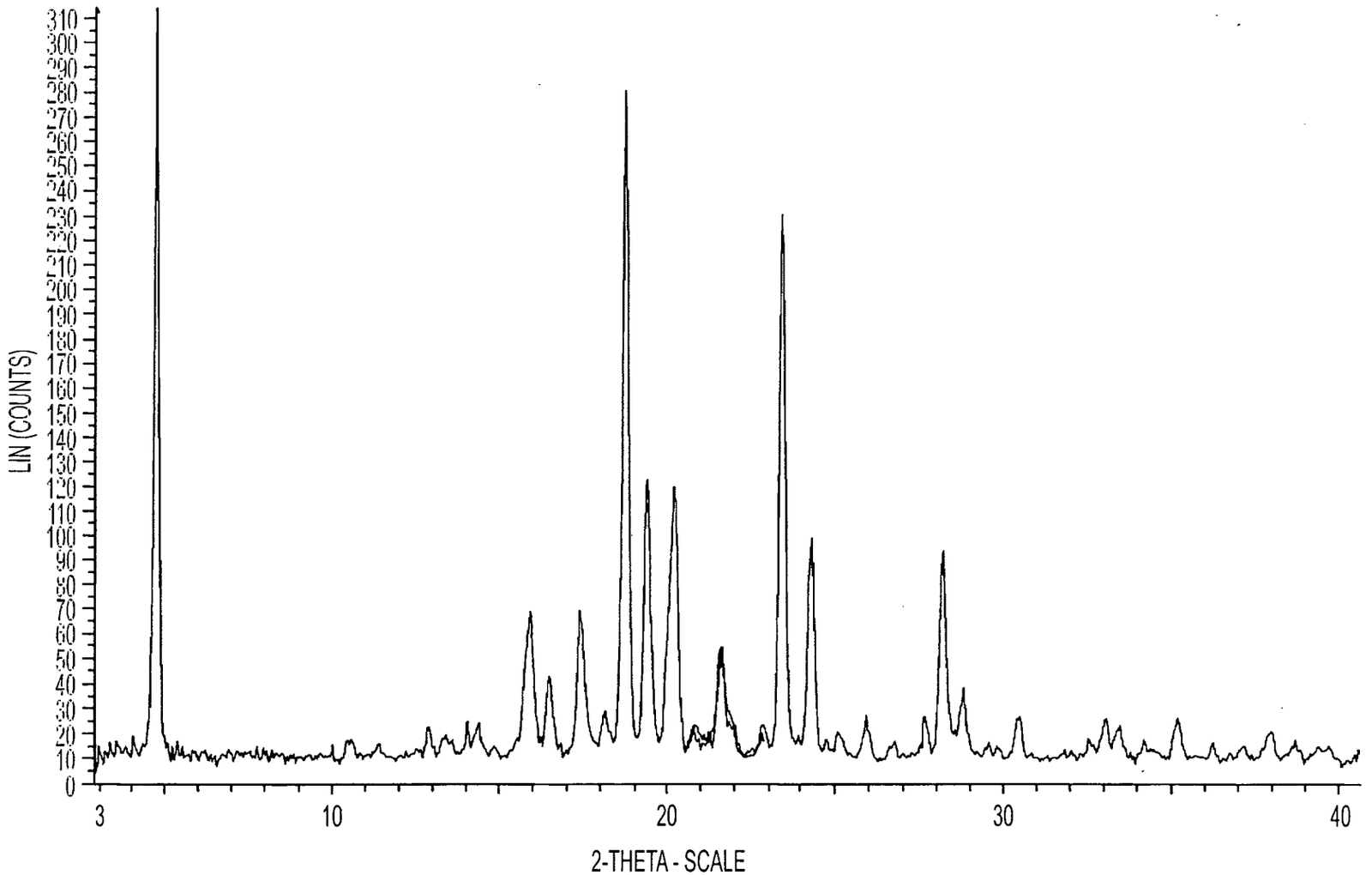

LIN (COUNTS)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
290
300
310
3
10
20
30
40
2-THETA - SCALE

FIG. 12

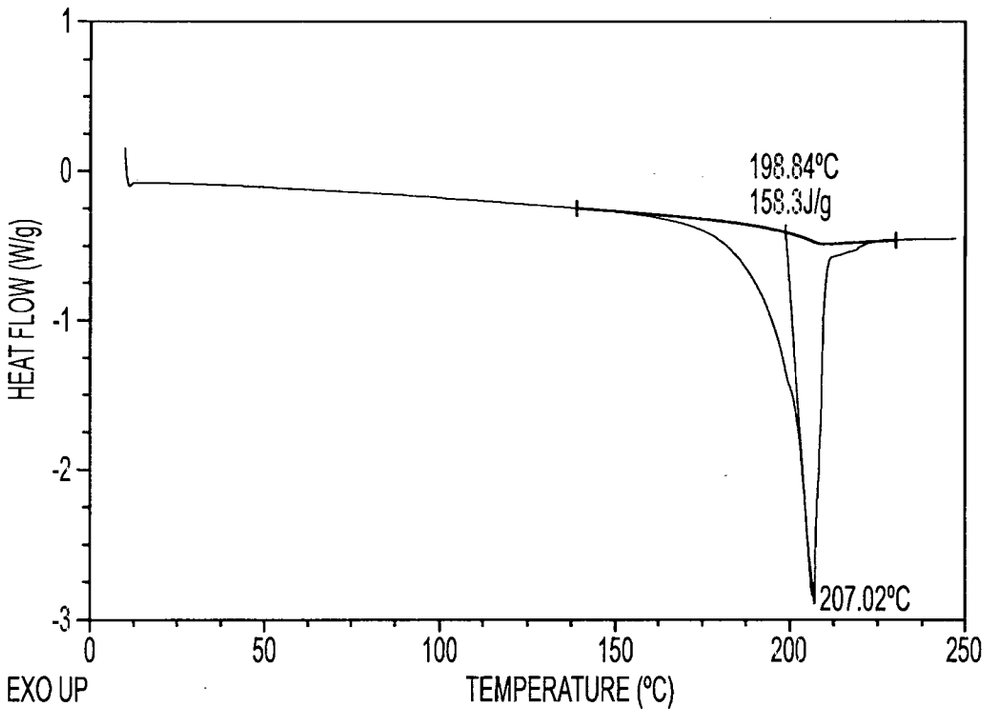

198.84°C
158.3J/g
207.02°C
HEAT FLOW (W/g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
1
0
-1
-2
-3
0
50
100
150
200
250

FIG. 13

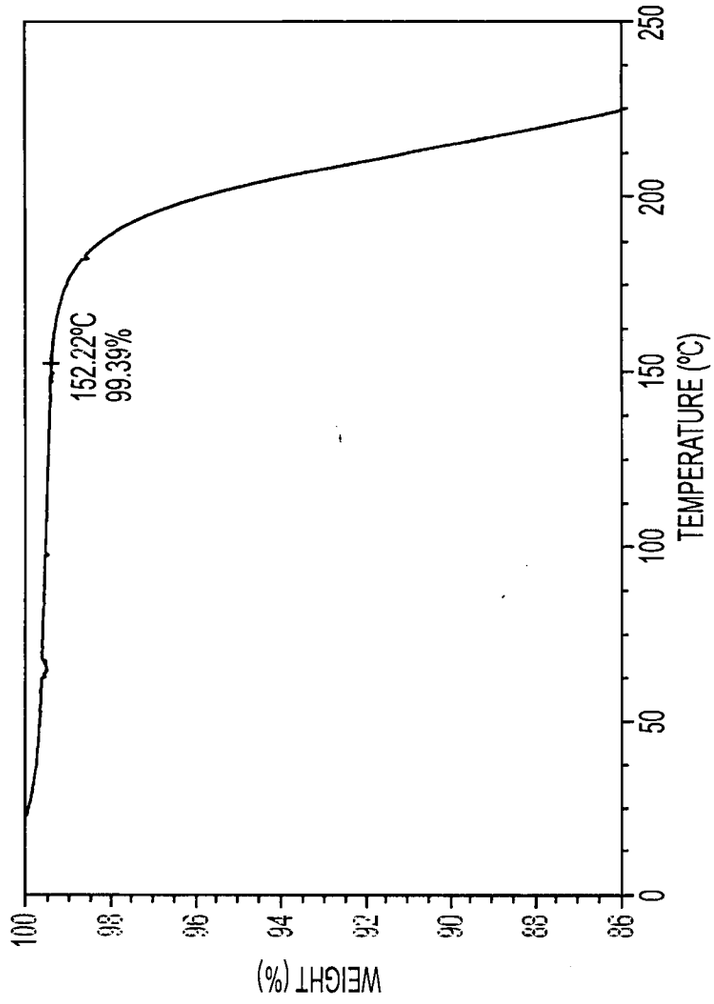

152.22°C
99.39%
WEIGHT (%)
100
98
96
94
92
90
88
86
0
50
100
150
200
250
TEMPERATURE (°C)

FIG. 14

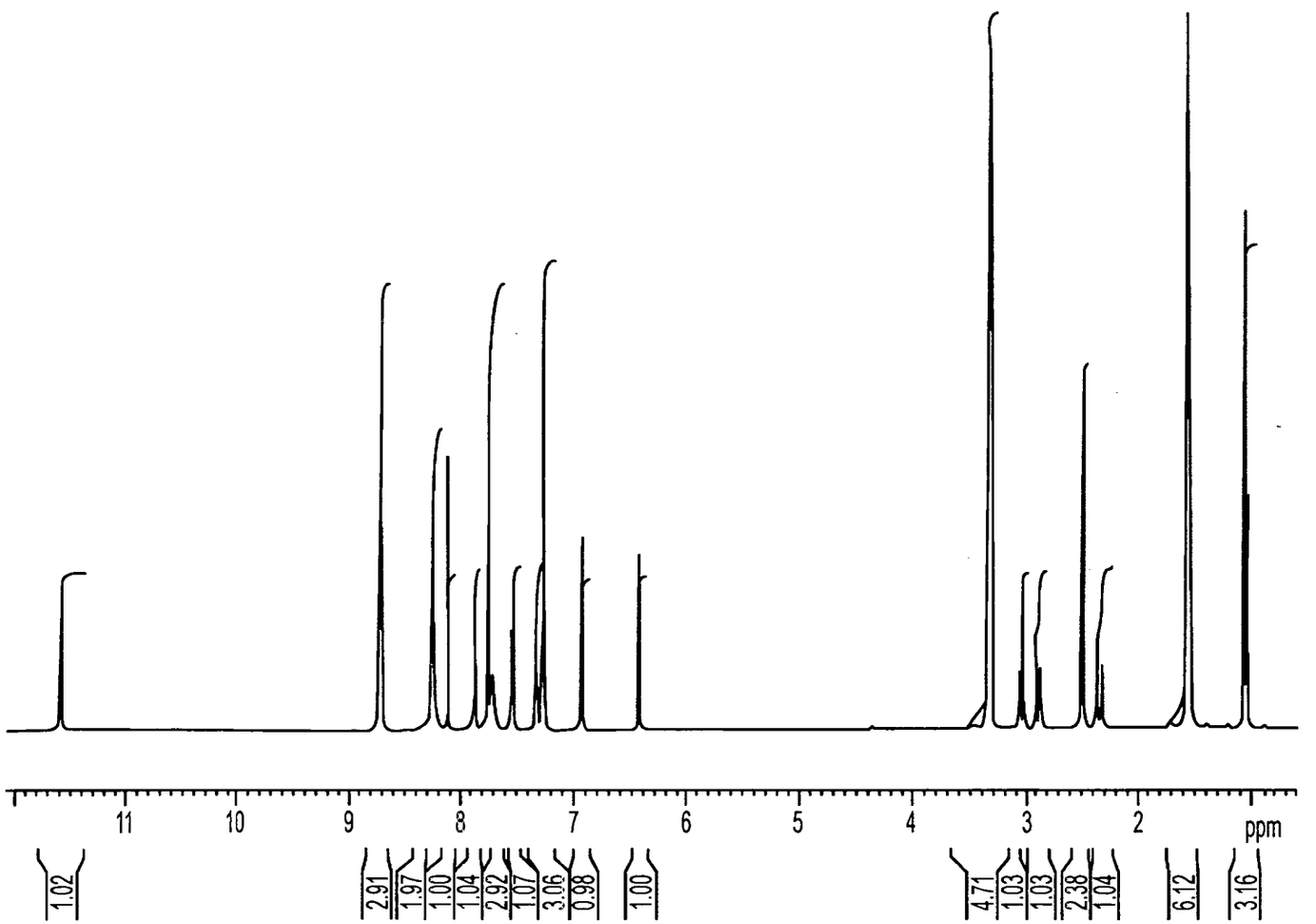


FIG. 15

F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20070718	
TIME	14.42	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zg30	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	64	
DS	0	
SWH	8278.146	Hz
FIDRES	0.252629	Hz
AQ	1.9792372	SEC
RG	256	
DW	60.400	USEC
DE	6.00	USEC
TE	296.2	K
D1	1.50000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	1H	
P1	9.06	USEC
PL1	-2.00	dB
SFO1	400.3332026	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	32768	
SF	400.330000	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.30	Hz
GB	0	
PC	1.00	

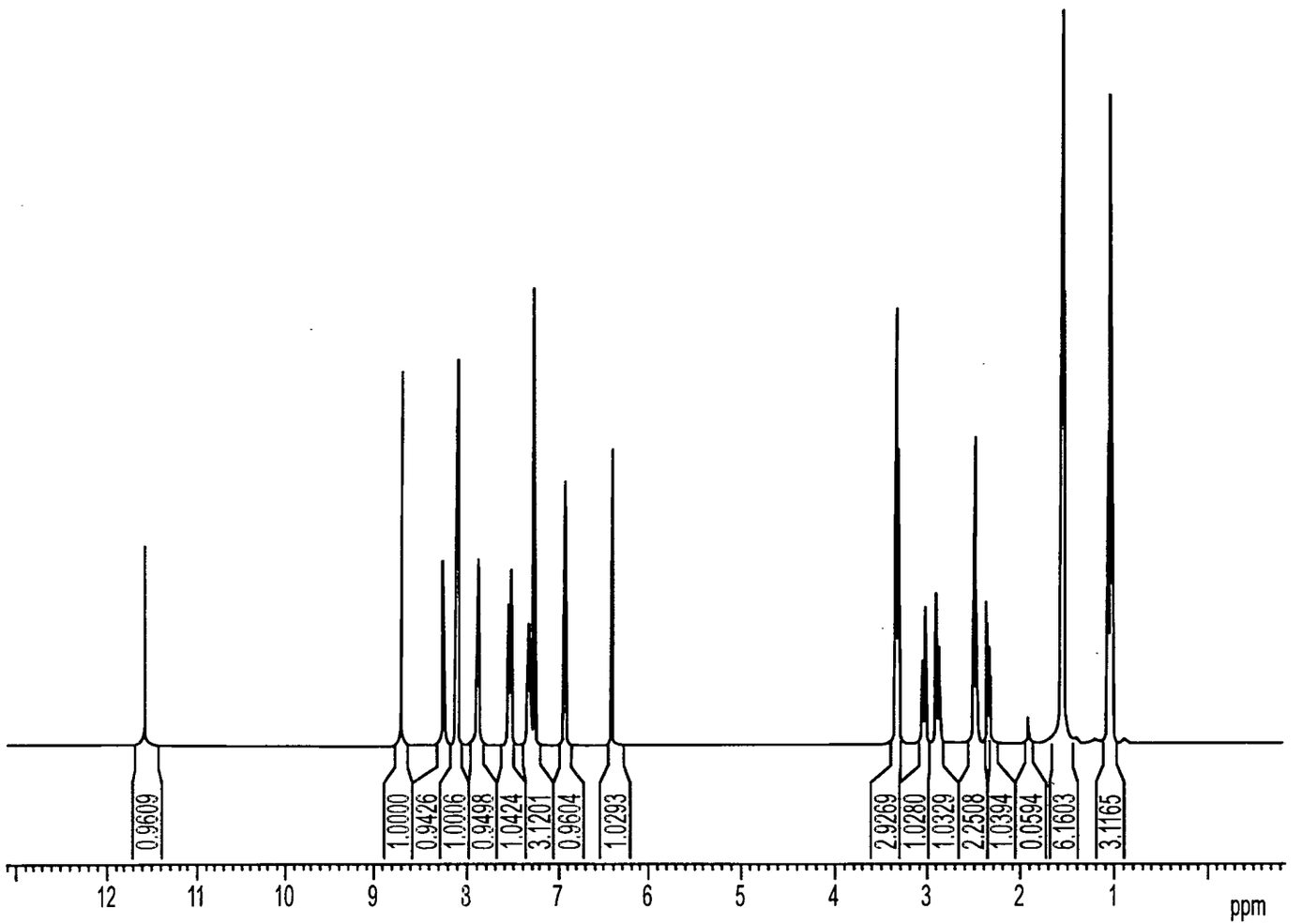


FIG. 16

F2 - ACQUISITION PARAMETERS

DATE_	20070510	
TIME	15.08	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBI 1H-BB	
PULPROG	zg30	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	16	
DS	0	
SWH	8278.146	Hz
FIDRES	0.252629	Hz
AQ	1.9792372	SEC
RG	64	
DW	60.400	USEC
DE	6.00	USEC
TE	296.2	K
D1	1.50000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC

======== CHANNEL f1 ========

NUC1	1H	
P1	6.50	USEC
PL1	0.00	dB
SFO1	400.3332026	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS

SI	32768	
SF	400.3300000	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.30	Hz
GB	0	
PC	1.00	

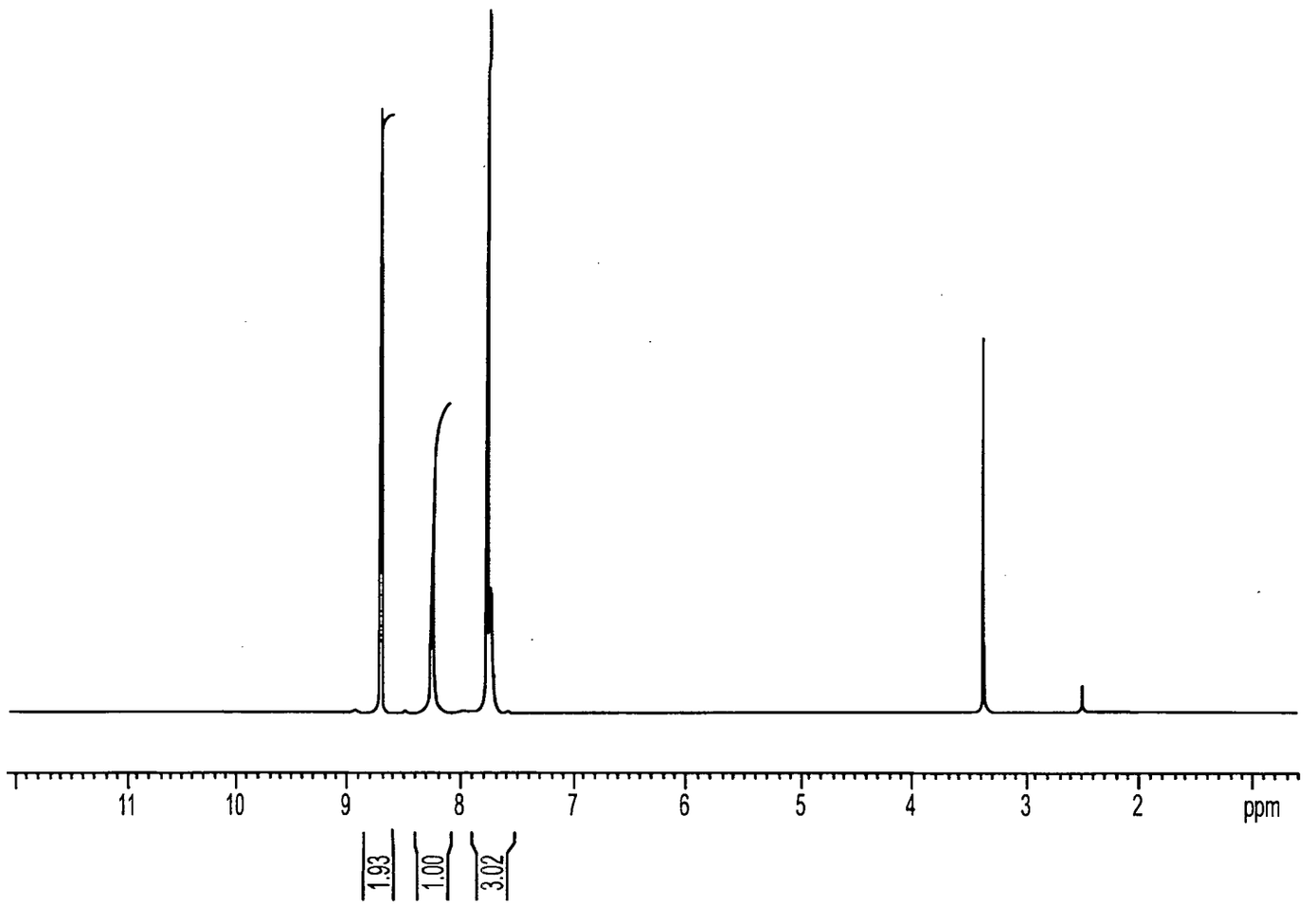


FIG. 17

F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20070716	
TIME	14.00	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	
PULPROG	zg30	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	64	
DS	0	
SWH	8278.146	Hz
FIDRES	0.252629	Hz
AQ	1.9792372	SEC
RG	128	
DW	60.400	USEC
DE	6.00	USEC
TE	296.2	K
D1	1.50000000	SEC
MCREST	0.00000000	SEC
MCWRK	0.01500000	SEC
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	1H	
P1	9.06	USEC
PL1	-2.00	dB
SFO1	400.3332026	MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	32768	
SF	400.3300000	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.30	Hz
GB	0	
PC	1.00	

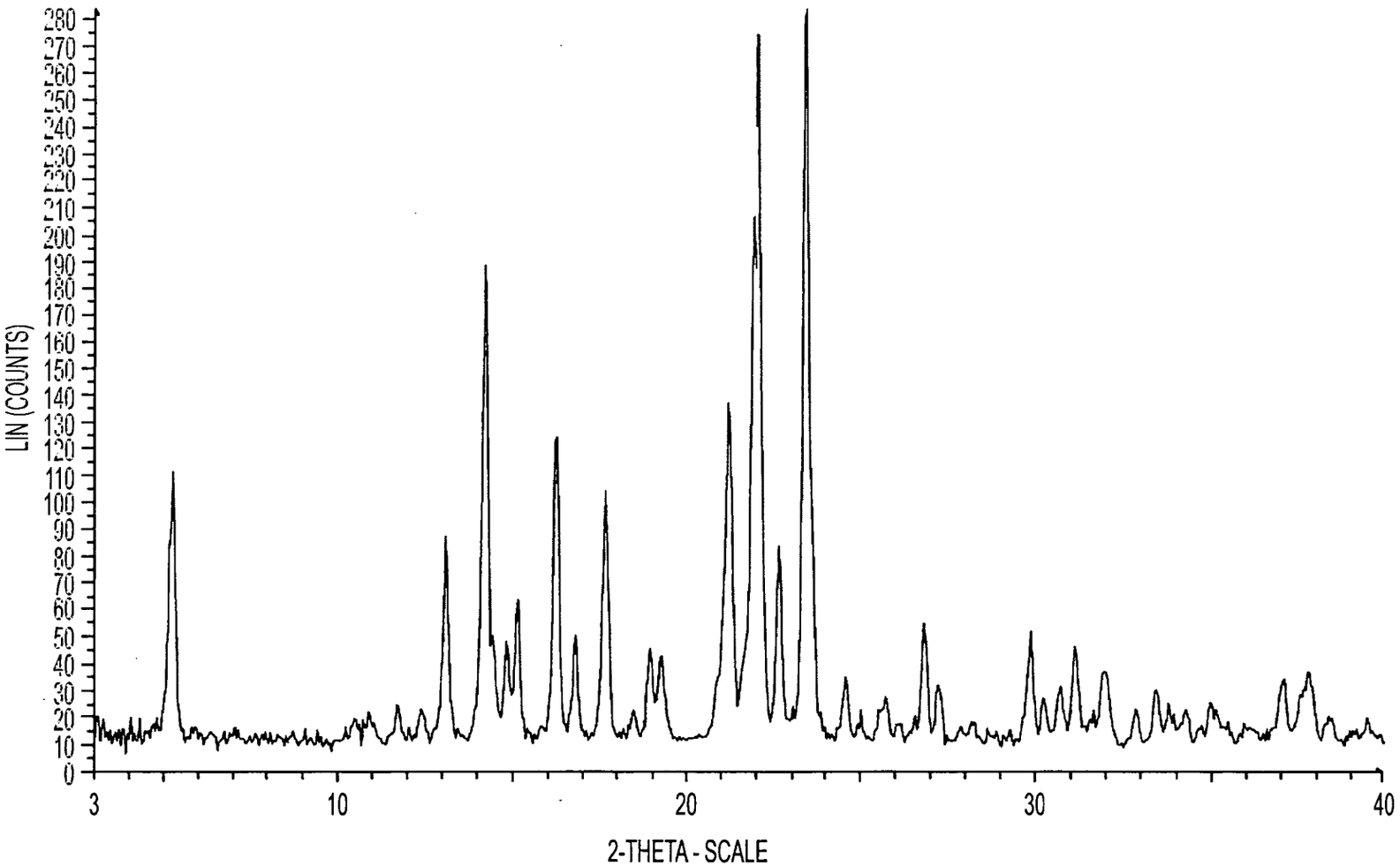

LIN (COUNTS)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
3
10
20
30
40
2-THETA - SCALE

FIG. 18

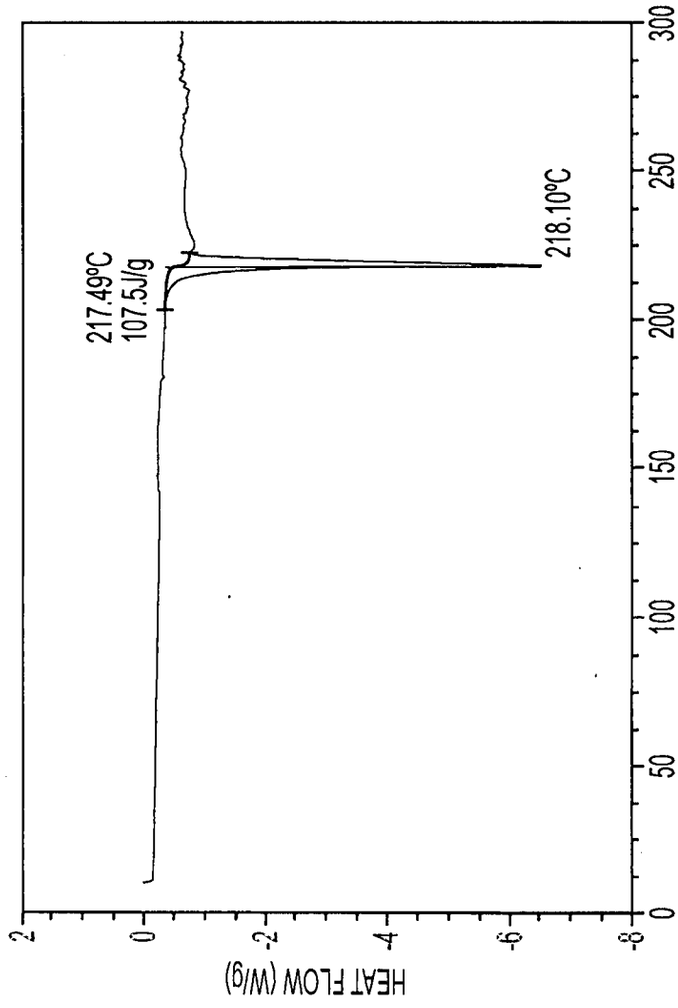

217.49°C
107.5J/g
218.10°C
HEAT FLOW (W/g)
EXO UP
TEMPERATURE (C°)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 19

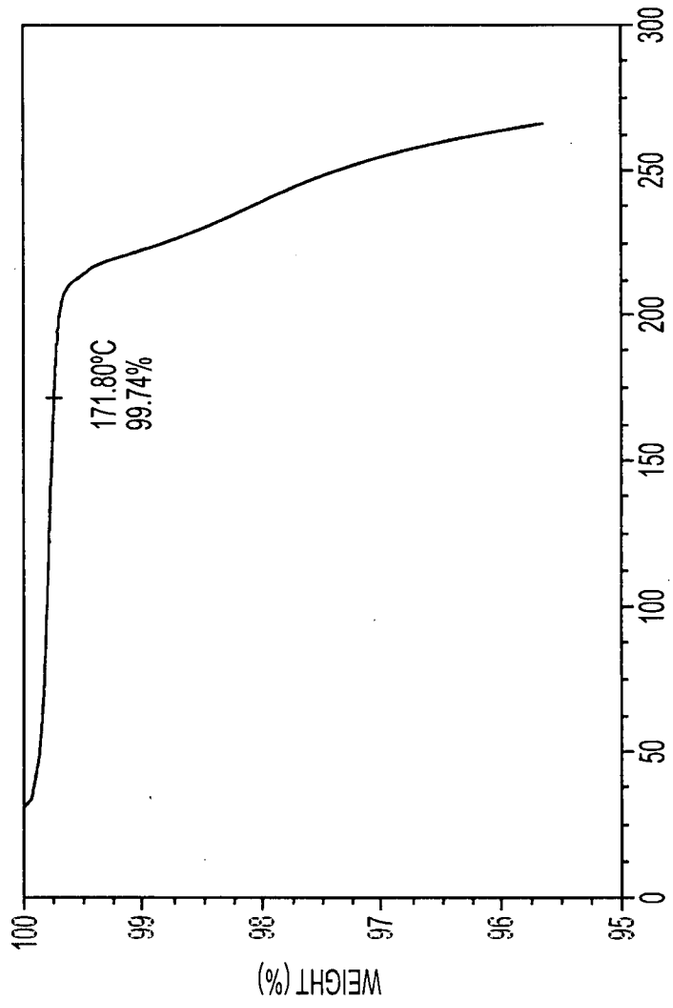

171.80°C
99.74%
WEIGHT (%)
100
99
98
97
96
95
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)

FIG. 20

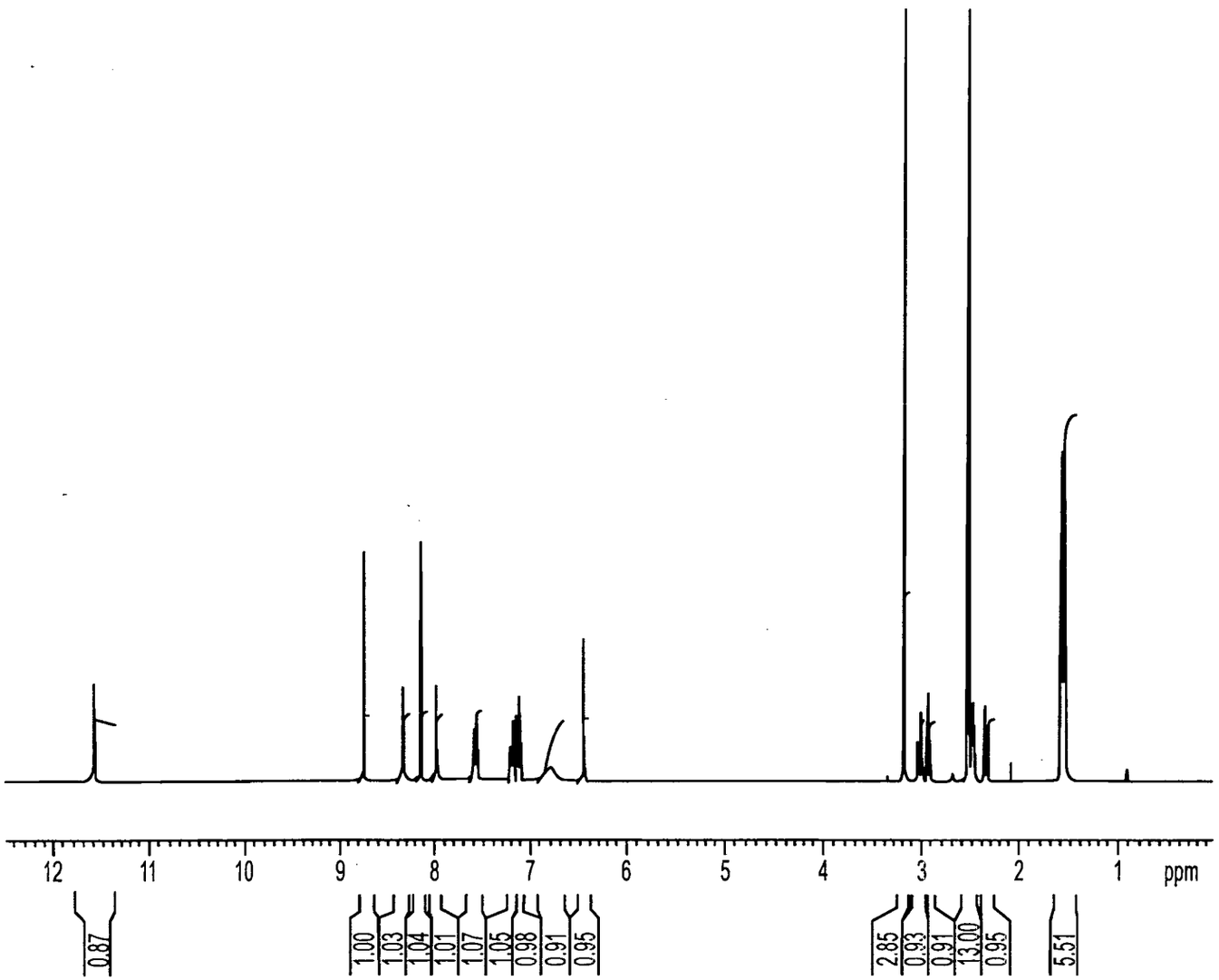


FIG. 21

CURRENT DATA PARAMETERS

NAME	8880-125-2	
EXPNO	1	
PROCNO	1	

F2 - ACQUISITION PARAMETERS

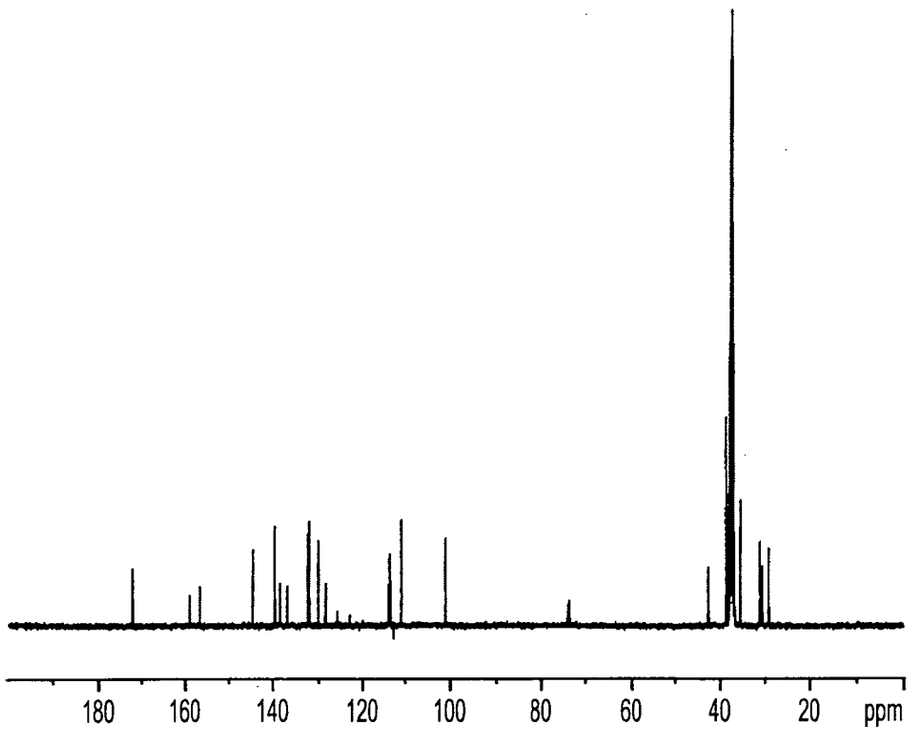
DATE_	20090323	
TIME	15.24	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm PABBO BB-	
PULPROG	zg10	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	16	
DS	4	
SWH	5896.227	Hz
FIDRES	0.179939	Hz
AQ	2.7787764	SEC
RG	456	
DW	84.800	USEC
DE	6.50	USEC
TE	298.0	K
D1	2.00000000	SEC
TD0	1	

======== CHANNEL f1 ========

NUC1	1H	
P1	14.00	USEC
PL1	0.00	dB
PL1W	10.49968529	W
SFO1	400.1327209	MHz

F2 - PROCESSING PARAMETERS

SI	65536	
SF	400.1300000	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.05	Hz
GB	0	
PC	1.00	



CURRENT DATA PARAMETERS		
NAME	8880-125-2	
EXPNO	2	
PROCNO	1	
F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20090323	
TIME	22.48	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm PABBO BB-	
PULPROG	zgpg	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	3072	
DS	4	
SWH	24036.461	Hz
FIDRES	0.733596	Hz
AQ	0.6816244	SEC
RG	32800	
DW	20.800	USEC
DE	6.50	USEC
TE	298.0	K
D1	2.00000000	SEC
D11	0.03000000	SEC
TD0	1	
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	13C	
P1	9.50	USEC
PL1	-1.00	dB
PL1W	43.00697708	W
SFO1	100.6243395	MHz

======== CHANNEL f2 ========		
CPDPRG2	WALTZ16	
NUC2	1H	
PCPD2	80.00	USEC
PL2	0.00	dB
PL12	15.14	dB
PL13	15.14	dB
PL2W	10.49968529	W
PL12W	0.32149649	W
PL13W	0.32149649	W
SFO2	400.1316005	MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	65536	
SF	100.6130012	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	1.00	Hz
GB	0	
PC	1.40	

FIG. 22

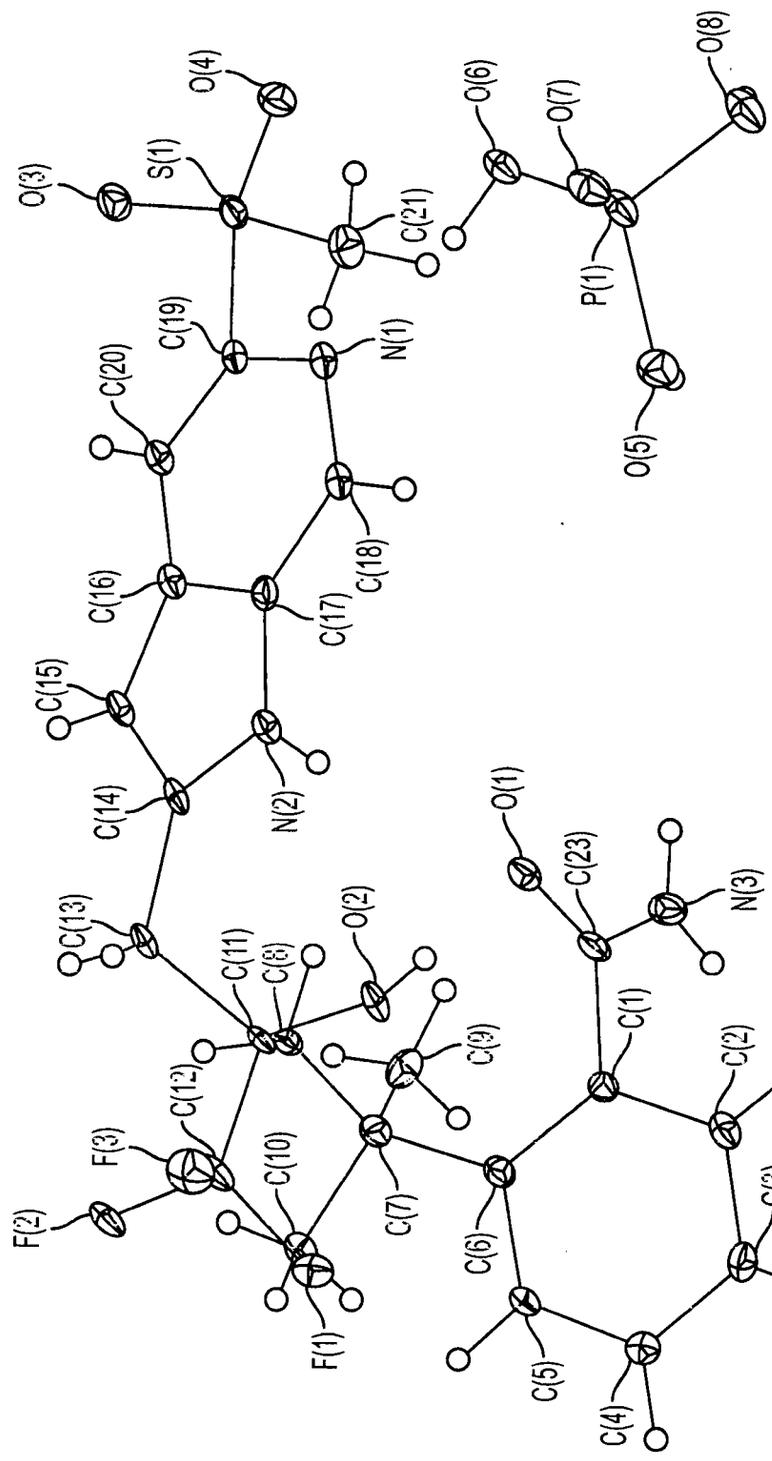

O(4)
S(1)
O(3)
C(21)
O(6)
O(7)
O(8)
P(1)
C(19)
N(1)
C(20)
O(5)
C(18)
C(16)
C(17)
C(15)
C(14)
N(2)
O(1)
C(23)
N(3)
C(13)
C(11)
C(8)
O(2)
C(1)
C(12)
C(9)
C(2)
F(3)
C(10)
C(7)
C(6)
C(3)
F(2)
F(1)
C(5)
F(4)
C(4)

FIG. 23

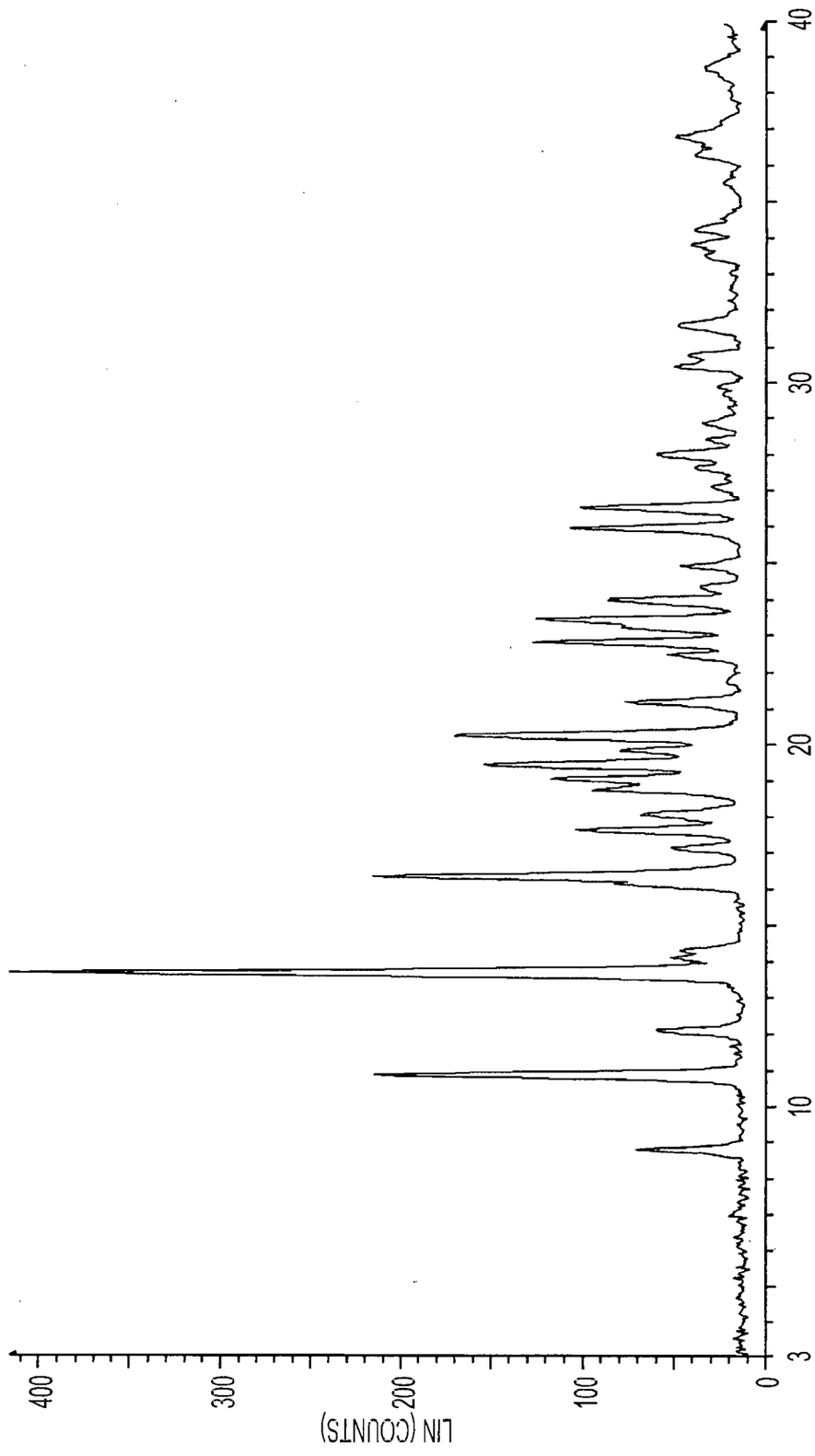


FIG. 24

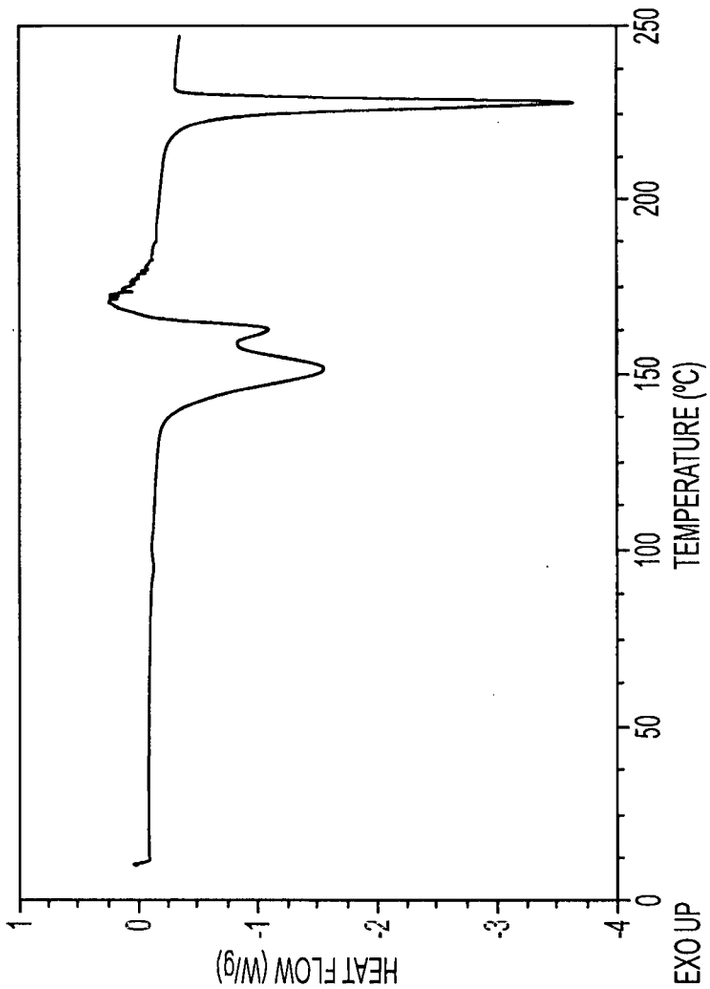


FIG. 25

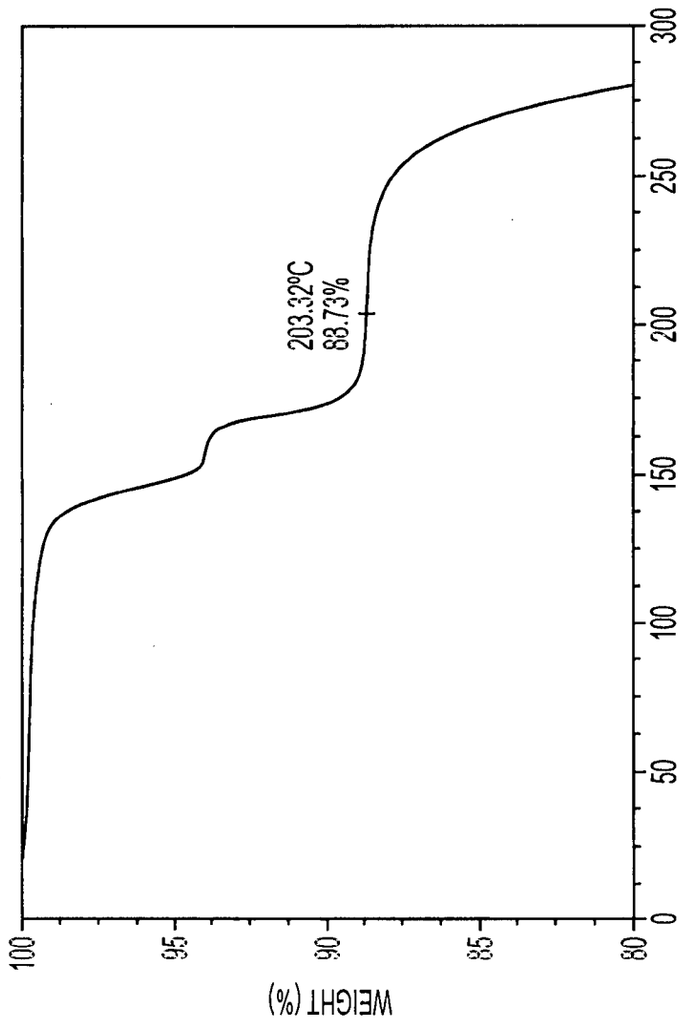

203.32°C
88.73%
WEIGHT (%)
TEMPERATURE (°C)
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 26

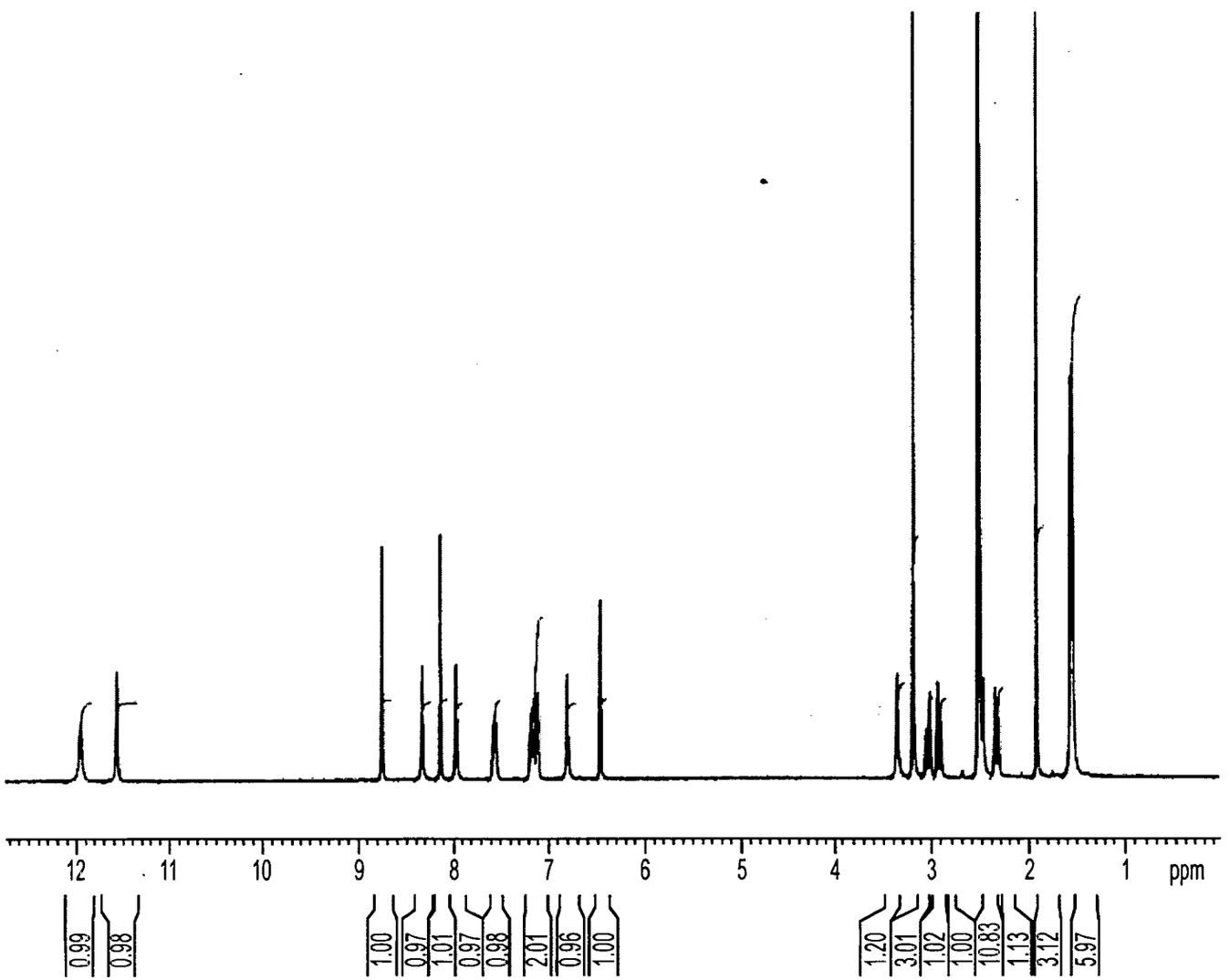
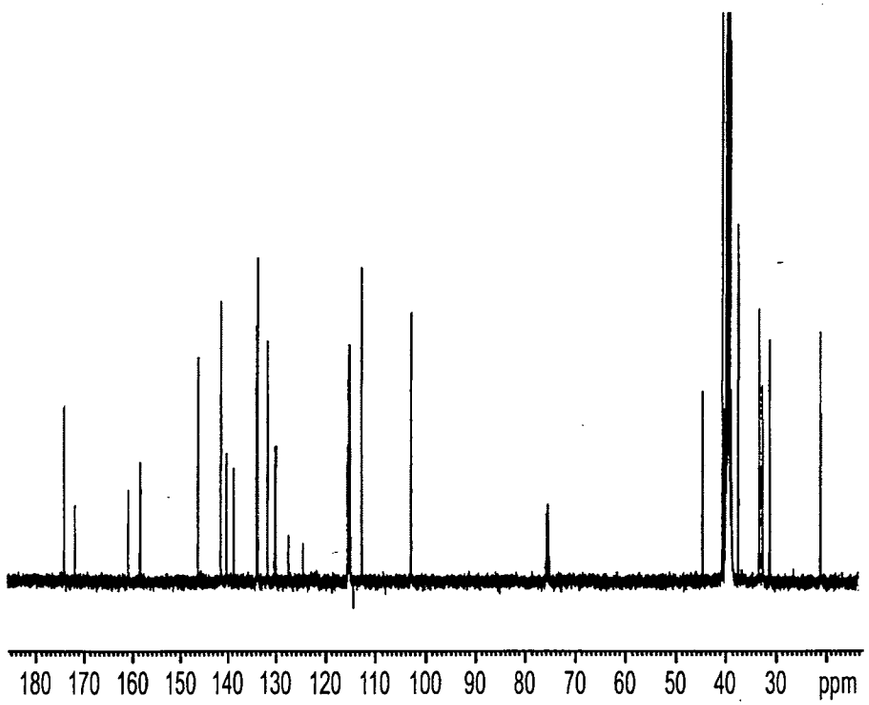


FIG. 27

CURRENT DATA PARAMETERS		
NAME	8880-160-3	
EXPNO	1	
PROCNO	1	
F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20090323	
TIME	15.29	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm PABBO BB-	
PULPROG	zg10	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	16	
DS	4	
SWH	5896.227	Hz
FIDRES	0.179939	Hz
AQ	2.7787764	SEC
RG	406	
DW	84.800	USEC
DE	6.50	USEC
TE	298.0	K
D1	2.00000000	SEC
TD0	1	
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	1H	
P1	14.00	USEC
PL1	0.00	dB
PL1W	10.49968529	W
SFO1	400.1327209	MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	65536	
SF	400.1300000	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.05	Hz
GB	0	
PC	1.00	



CURRENT DATA PARAMETERS		
NAME	8880-160-3	
EXPNO	2	
PROCNO	1	
F2 - ACQUISITION PARAMETERS		
DATE_	20090324	
TIME	1.12	
INSTRUM	SPECT	
PROBHD	5 mm PABBO BB-	
PULPROG	zgpg	
TD	32768	
SOLVENT	DMSO	
NS	3072	
DS	4	
SWH	24038.461	Hz
FIDRES	0.733596	Hz
AQ	0.6816244	SEC
RG	32800	
DW	20.800	USEC
DE	6.50	USEC
TE	298.0	K
D1	2.00000000	SEC
D11	0.03000000	SEC
TD0	1	
======== CHANNEL f1 ========		
NUC1	13C	
P1	9.50	USEC
PL1	-1.00	dB
PL1W	43.00697708	W
SFO1	100.6243395	MHz

======== CHANNEL f2 ========		
CPDPRG2	WALTZ16	
NUC2	1H	
PCPD2	80.00	USEC
PL2	0.00	dB
PL12	15.14	dB
PL13	15.14	dB
PL2W	10.49968529	W
PL12W	0.32149649	W
PL13W	0.32149649	W
SFO2	400.1316005	MHz
F2 - PROCESSING PARAMETERS		
SI	65536	
SF	100.6128037	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	1.00	Hz
GB	0	
PC	1.40	

FIG. 28

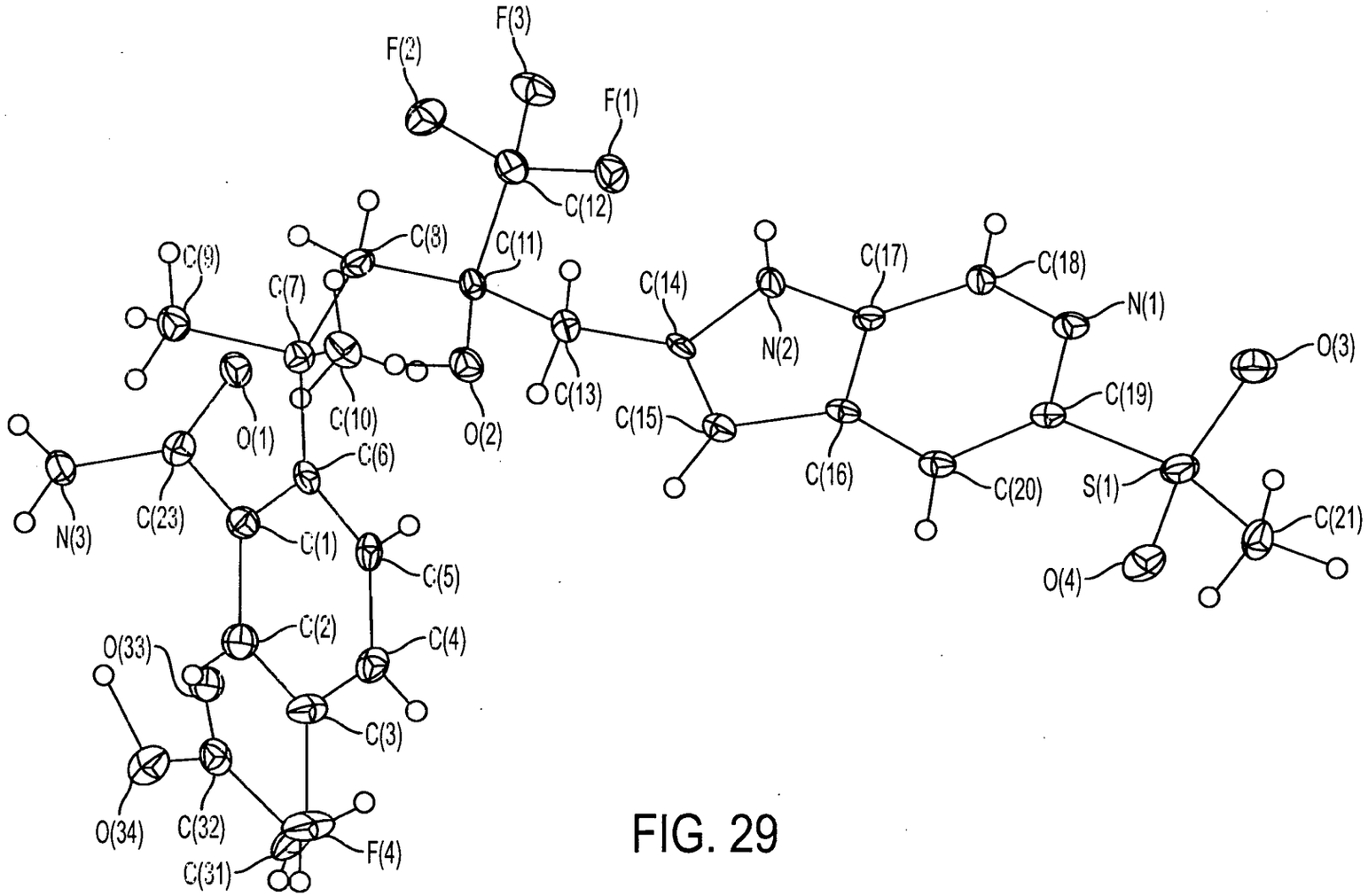

F(3)
F(2)
F(1)
C(12)
C(8)
C(11)
C(9)
C(7)
C(14)
C(17)
C(18)
N(1)
O(3)
N(2)
C(13)
C(19)
C(10)
O(2)
C(15)
O(1)
C(6)
C(16)
C(20)
S(1)
C(21)
N(3)
C(23)
C(1)
C(5)
O(4)
C(2)
C(4)
O(33)
C(3)
O(34)
C(32)
F(4)
C(31)

FIG. 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/046058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P5/44 A61P5/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/176706 A1 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL) 11 August 2005 (2005-08-11) cited in the application abstract; claim 1	1-25
A	US 6 903 215 B2 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL BETAGERI RAJASHEHAR [US] ET AL) 7 June 2005 (2005-06-07) cited in the application abstract; claim 1	1-25
A	WO 2005/030213 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; BEKKALI YOUNES [US]; BETAGERI RAJASH) 7 April 2005 (2005-04-07) abstract; claim 1	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 September 2009	01/10/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bérillon, Laurent

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/046058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005176706 A1	11-08-2005	NONE	
US 6903215 B2	07-06-2005	US 2004023999 A1	05-02-2004
		US 2005059714 A1	17-03-2005
WO 2005030213 A	07-04-2005	AU 2004275757 A1	07-04-2005
		BR PI0414591 A	07-11-2006
		CA 2539909 A1	07-04-2005
		EC SP066459 A	18-09-2006
		EP 1673088 A1	28-06-2006
		JP 2007506750 T	22-03-2007
		KR 20060115353 A	10-11-2006
		MX PA06002880 A	05-06-2006
		SG 146694 A1	30-10-2008
		UY 28526 A1	29-04-2005

430

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/046058	03.06.2009	06.06.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P5/44 A61P5/46

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☑ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43*bis*.1(a)(i) 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Bérillon, Laurent Telephone No. +49 89 2399-7078

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/046058

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/046058

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-25(part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 1-25(part) are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/046058

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No:
PCT/US2009/046058

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The present application claims prodrugs of formula (I). In view of this functional term it would require an unquantifiable and thus unreasonable amount of experimentation, imposing a severe and undue burden on all those wishing to ascertain the scope of the claim, which is not in compliance with the clarity requirement of Article 6 PCT. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines, 9.19 and 9.24). The extent of the search was consequently limited to part of the application relating to compounds of formula (I), tautomers, optical isomers, co-crystals and salts thereof.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

Reference is made to the following documents:

D1: US2005176706
D2: US6903215
D3: WO2005/030213

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

2.1 The claimed compounds of formula (I) fall within the scope of D1, claim 1, D2, claim 1 and D3, claim 1. They represent a novel selection over the generic disclosure of D1-D3 in view of their indole, pyrrolopyridine ring or pyrrolopyrimidine ring (depending on the nature of X and Y) substituted in position 5 by a C1-C5 alkylthio group or corresponding sulfoxide and sulfone.

2.2 The intermediates claimed in claims 21, 22, 24 and 25 are not specifically disclosed in the prior art. Said intermediates are therefore novel. Claims 20 and 23 which relates to processes using said intermediates are equally novel.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

3.1 The present application is directed to compounds of formula (I) and use thereof as glucocorticoid mimetics. D1-D3 which disclose Markush formulae encompassing the claimed compounds represent the closest prior art.
The distinguishing feature of the claimed compounds over those disclosed in D1-D3 is their indole, pyrrolopyridine ring or pyrrolopyrimidine ring (depending on the nature of X and Y) substituted in position 5 by a C1-C5 alkylthio group or corresponding sulfoxide and sulfone.
It has been established with comparative tests (see table 2 on page 114) that said distinguishing feature results in a reduced CYP inhibition and hence less side effects.
The technical problem underlying the present application is regarded as the provision of glucocorticoid mimetics having reduced side effects.
Although the side effects issue is clearly mentioned in D1-D3 there is no indication in said documents for the skilled person for selecting among the compounds of D1-D3 those which display a reduced CYP inhibition. The skilled person would therefore not have been able to arrive at the claimed selection without exercise of inventive skills.

3.2 The intermediates claimed in claims 21, 22, 24 and 25 have the distinguishing feature of the end-products of formula (I) and are hence equally based on an inventive step.

Re Item VIII
Certain observations

Claim 11 is a product by process claim i.e. the product claimed therein is defined by features relating to the process used for its preparation. The claimed product should

instead be defined by structural features.

437

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

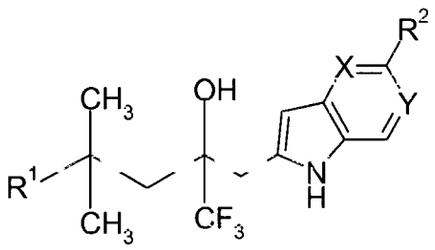
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 471/004**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **61/059,388** **06/06/2008** **US**	(72) Inventor(es) **RAJASHEKHAR BETAGERI Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06/01/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 03/06/2009 No. de solicitud PCT/US2009/046058	(87) Publicación internacional Fecha: 10/12/2009 N° publicación: ***WO 2009/149139 A1***

(54) Titulo: **MIMÉTICOS DE GLUCOCORTICOIDES, MÉTODOS PARA SU FABRICACIÓN, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y USOS DE LOS MISMOS**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de Fórmula (I)



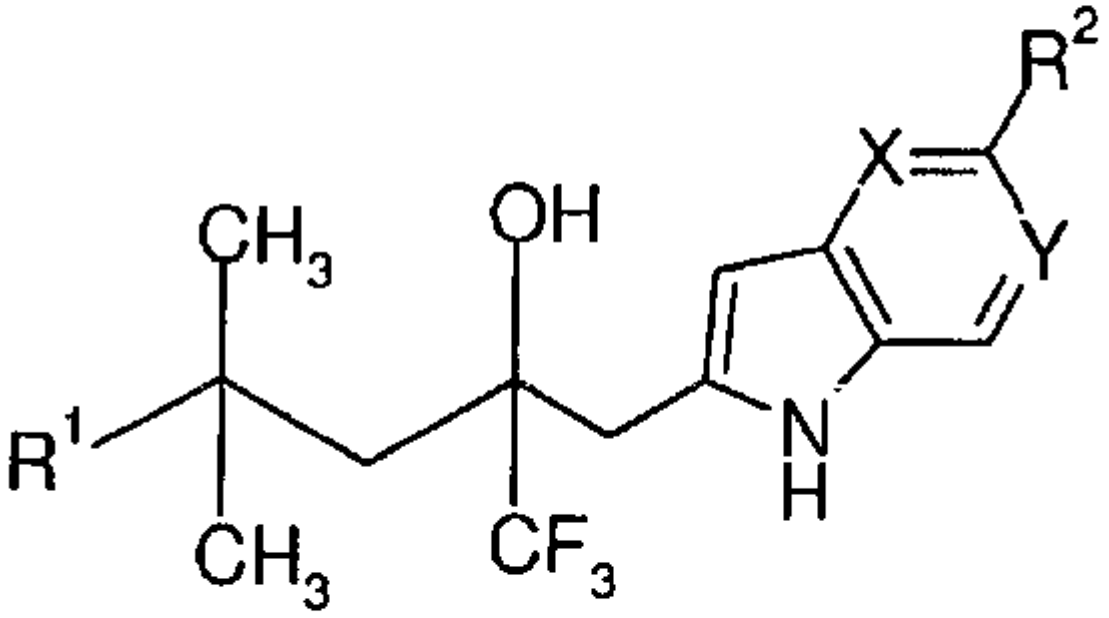
(I)

en la que:
R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
R^2 es alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;
X es CH o N; y
Y es CH o N,
donde X y Y no son ambos CH,
o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

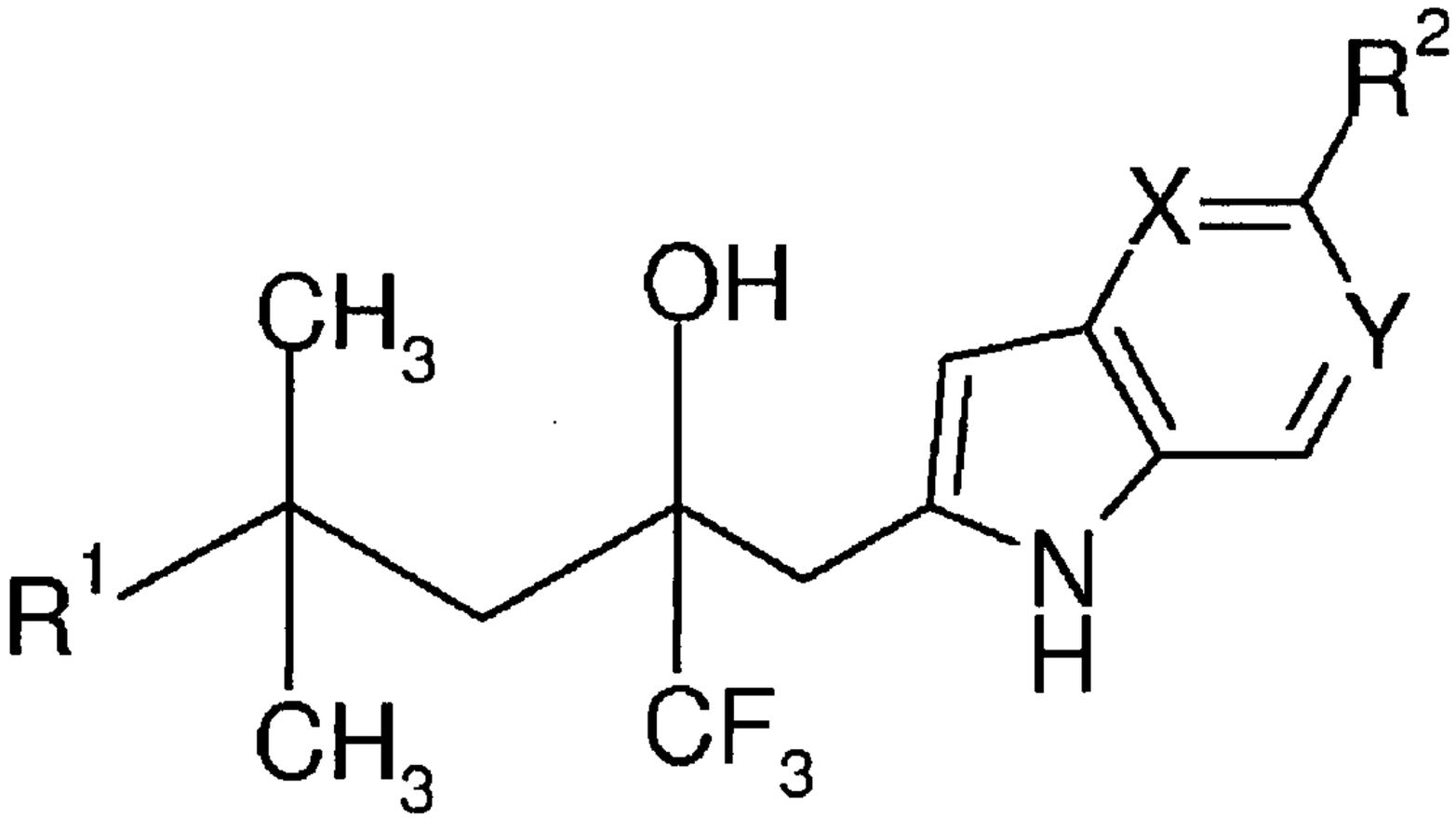
2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5, dialquilaminocarbonilo C_1-C_5, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5, dialquilaminosulfonilo C_1-C_5, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
R^2 es alquiltio C_1-C_5, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;
X es CH; y
Y es N,
o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
R^1 es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1, C_2 o C_3, aminocarbonilo, halógeno y alquiltio C_1, C_2 o C_3, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
R^2 es alquiltio C_1, C_2 o C_3, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;
X es CH; y
Y es N,
o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

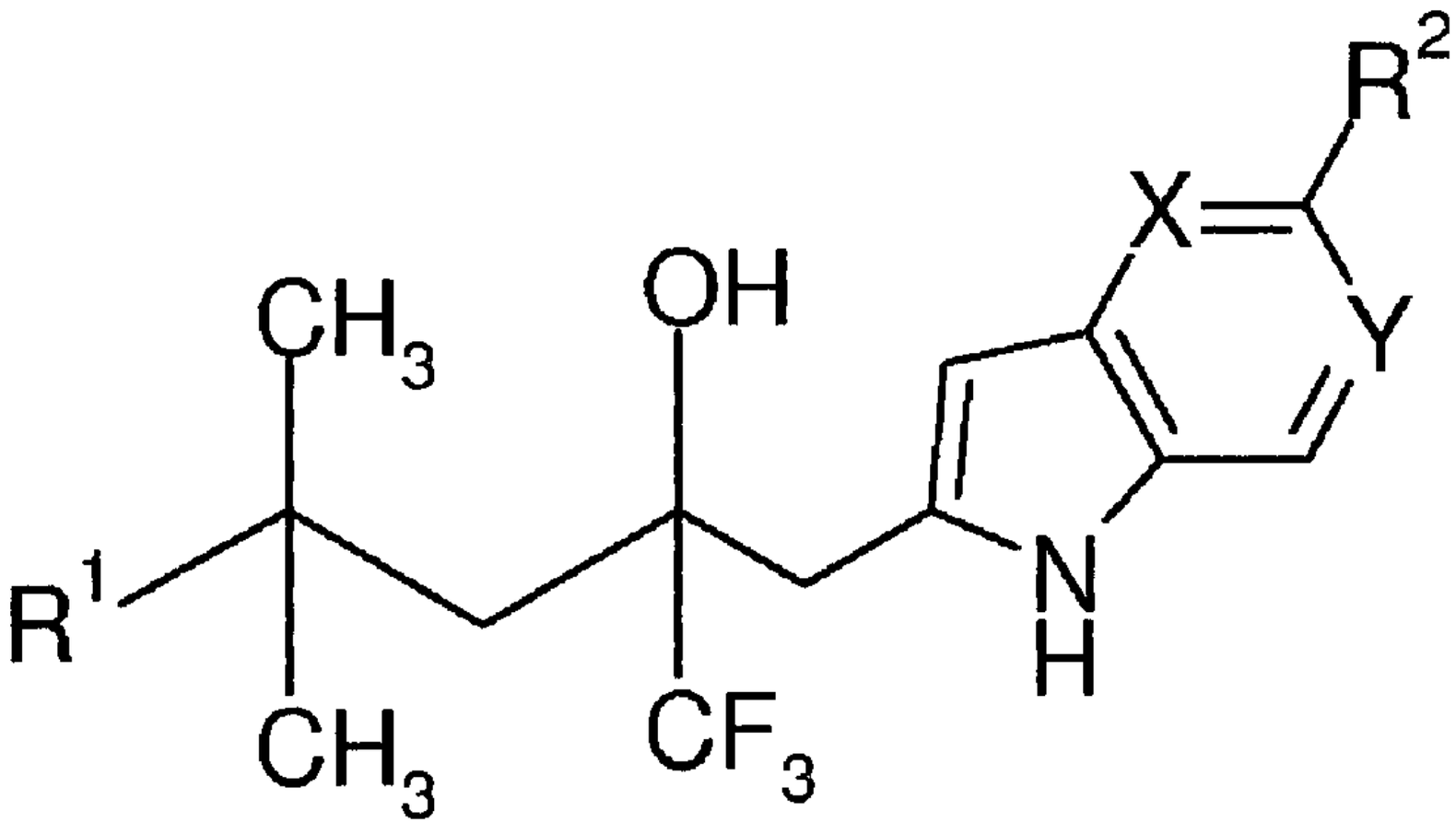
4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
R^1 es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, fluoro, cloro, bromo y alquiltio C_1 o C_2, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
R^2 es alquiltio C_1, C_2 o C_3, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
X es CH; y
Y es N,
o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.



(I)



(I)



(I)

438
439

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 99,174

FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

No. 10-153253- -00000-0000

Fecha: 2010-12-06 11:21:27 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 441

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146720757	22/11/2010	42,139,666.66

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

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	5000E-01-PC OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL : $	20,666.66

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Colo: 09255-841-162-2

439
440

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 99,175
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-153253- -00000-0000

Fecha: 2010-12-06 11:21:27 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 441

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320757	22/11/2010	62,139,666.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL : $	20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN MOTIVO.

Colo: 09255-841-162-2

441

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760994-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-153253- -00000-0000

Fecha: 2010-12-06 11:21:27 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 441

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,713
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	14e320812	29/11/2010	79,672,000.00

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

CANT.	CENTRO	CONCEPTO	VALOR CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	847 7484 ANUAL 4-05 17 a 20 PAPI

TOTAL : $

SON: NOVECIENTOS SIETE MIL PESOS

RECIBIDO :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo 09255-841-162-2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-153253- -00000-0000

Fecha: 2010-12-06 11:21:27 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE NI Eve: 378 FASE NACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 441

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 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 INVENCIÓN 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 ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 153253
	Solicitud internacional	PCT/US2009/046058
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 0 2 2 1 0

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 FEB. 2011.
adpa11