



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 03-67940

54. TÍTULO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE
CANABINOIDES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 31/4452 } COT C317/50
AGIK 31/1831/66 } COT C323/65
AGIP 37/62 } AGIP 37/98

71. SOLICITANTE SCHERING CORPORATION

DOMICILIO 2000 Gallopine Hill Road, Kenilworth
MS 07033-0530 E.U.A

74. APODERADO Carlos R. Olarte

22. BOGOTÁ, D. C., 08 Agosto, 2003

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 067940 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03067940 00000000

Folios: 256

Fecha (HRS): 2003-08-08 16:49:09

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

cación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Kenilworth, New Jersey

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C Calle 100 No. 8A - 55 Piso 10

Teléfono: 638-6200

Fax: 638-6201

E-Mail: filings@olarteisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número 79.782.747 Brá TP 74.295

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/03672

Fecha Febrero 7, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/062750

Fecha Agosto 15, 2002

6 Título (54) LIGANDOS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDE

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/18; 31/63.

8 Prioridad

SI

X

NO

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Febrero 8, 2001

Mayo 22, 2001

(31) Número de Solicitud

60/267,375

60/292,600

9 Comprobante de pago No. 55,264

Fecha 08-08-2003

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

10

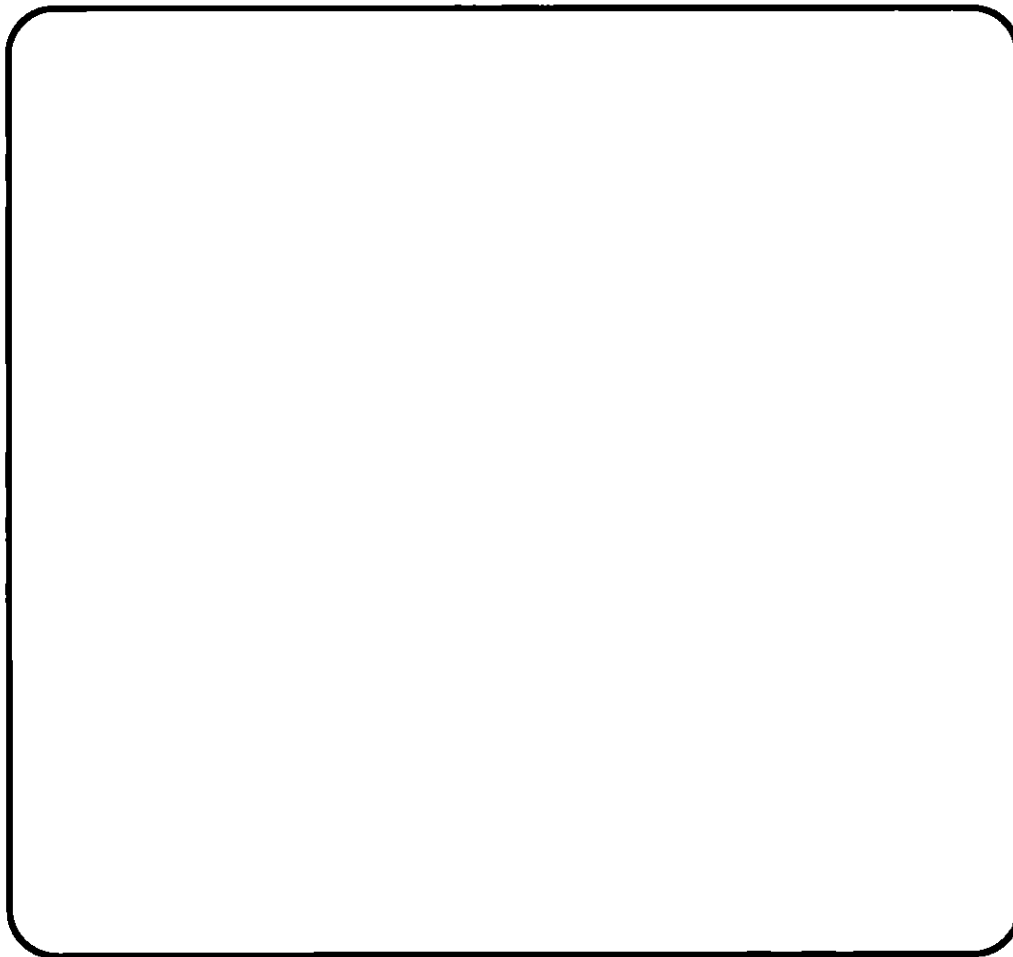
ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☒ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

[Handwritten signature]
C.C. 79.782.747 de Bía T.P. 74295

INVENTORES SOLICITUD PCT No. PCT/US02/03672

00003

JOSEPH A. KOZLOWSKI
1066 Stuart Road, Princeton,
New Jersey, 08540,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

NENG-YANG SHIH
1 Maple Drive, North Caldwell
New Jersey, 07006
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

RICHARD W. BOND
25 Hickry Place, Apt. H-10,
Chatham, New Jersey 07928
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

RAZIA K. RIZVI
22 Tomar Court,
Bloomfield, New Jersey 07003
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: CHINA

BANDARPALLE B. SHANKAR
1124 Van Arsdale Drive, Branchburg,
New Jersey 08853,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

JAMES M. SPITLER
316 Wells Street, Westfield,
New Jersey 07090
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

LING TONG
8 Hemlock Circle, Warren,
New Jersey 07059,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: CHINA

RONALD L. WOLIN
16309 Los Rosales Street,
San Diego, California 92127
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

A Z
0000/

MICHAEL K. WONG
999 Hidden Lake Drive, Apt. 3 D,
North Brunswick, New Jersey 08902
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: CANADIENSE

6 00006 X

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 03067940 00000000 Folios: 256
Fecha (AMD): 2003-08-08 16:49:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 55,264
FECHA : AGOSTO 8 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15117336	08/08/2003	3,400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

00006 6 6

TRADUCCION OFICIAL No. 03-355

Efectuada el día 10 de marzo de 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial según consta en la Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

CASO PARA PATENTE: ALO1381K

CESION

Por contraprestación onerosa pagada a nosotros,

- | | |
|------------------------------|------------------------|
| (1) Joseph A. Kozlowski ✓ | (6) James M. Spitler ✓ |
| (2) Neng-Yang Shih ✓ | (7) Ling Tong ✓ |
| (3) Brian J. Lavey | (8) Ronald L. Wolin ✓ |
| (4) Razia K. Rizvi | (9) Michael K. Wong ✓ |
| (5) Bandarpalle B. Shankar ✓ | |

respectivamente domiciliados en

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| (1) Princeton, New Jersey | (6) Westfield, New Jersey |
| (2) North Caldwell, New Jersey | (7) Warren, New Jersey |
| (3) Chatham, New Jersey | (8) San Diego, California |
| (4) Bloomfield, New Jersey | (9) North Brunswick, New Jersey |
| (5) Branchburg, New Jersey | |

por parte de **SCHERING CORPORATION**, sociedad organizada conforme las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en el 2000 Galloping Hill

M. P. Iglesias
María del Pilar Iglesias
TRADUCTORA E
INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971

00009/2

Road, Kenillworth, Nueva Jersey 07033, Estados Unidos de América, (en adelante denominada (la "Cesionaria") por el presente vendemos, cedemos y transferimos a la Cesionaria todo nuestro derecho, título e intereses que en cualquier parte del mundo tengamos en todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **LIGANDOS RECEPTORES CANABINOIDES**, oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, como Solicitud de Patente No. 10/072.354 presentada el 6 de febrero de 2002, y/o por la Organización Mundial de Propiedad Intelectual como Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US02/03672 presentada el 7 de febrero de 2002, así como el derecho a presentar solicitudes de patente en nombre de la Cesionaria, o de quien ésta designe, en todos o cualesquiera de nuestros nombres, a su opción, con respecto a los inventos y descubrimientos arriba citados en todas partes del mundo, junto con todos los derechos de prioridad que se deriven de cualesquiera de las solicitudes de patente arriba identificadas bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, según la Convención Interamericana relacionada con Inventos, Patentes, Diseños y Modelos

8
00010

Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional del cual los Estados Unidos sea signatario en la actualidad o llegue a serlo en el futuro, y que tengan que ver con todas y cualesquiera Patentes que se expidan en respuesta a las solicitudes de patente antedichas o que se relacionen con cualesquiera solicitudes que reivindiquen beneficios de prioridad para una solicitud de patente provisional o para otras patentes presentadas con respecto a dichos inventos y con respecto a cualquier continuación, división, re-expedición, renovación o prórroga de las mismas, derechos estos que quedan en poder de la Cesionaria y de sus sucesores, Cesionarios y otros representantes legales hasta la finalización del término para le cual se otorguen dichas patentes, tan ampliamente como si hubiesen estado en nuestro poder de no ser por esta cesión y venta.

Y por el presente convenimos y acordamos que en cualquier momento, a solicitud de la Cesionaria y por cuenta y gasto de la misma, firmaremos y entregaremos todos y cualesquiera documentos que puedan ser necesarios o apropiados para perfeccionar el título de propiedad respecto de los inventos y descubrimientos antedichos, así como de las

9
00013

solicitudes de patente, las Patentes y las continuaciones, divisiones, re-expediciones, renovaciones y prórrogas de las mismas para la Cesionaria, sus sucesores y cesionarios u otros representantes legales, incluyendo la firma y consecución de todos y cualesquiera otros documentos que comprueben esta cesión y venta que sean necesarios o deseables para registrar la misma ante la Oficina de Patentes de cualquier país, y en cualquier momento a solicitud de la Cesionaria y por cuenta y gasto de esta última, firmaremos todas y cualesquiera solicitudes de patente adicionales o divididas con respecto a los mencionados inventos y descubrimientos, o a cualquier parte de los mismos, así como solicitudes para confirmación, registro e importación de patentes que se basen en las mencionadas Patentes o en aquellas que se expidan a partir de las adiciones o divisiones de las mismas o en relación con re-expediciones, renovaciones o prórrogas de ellas, y otorgaremos todas las declaraciones bajo juramento que se requieran y adelantaremos todas las gestiones lícitas del caso para obtener todo lo antedicho, sin necesidad de compensación adicional alguna, pero por cuenta y gasto de la Cesionaria o de sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Marta del Pilar Iglesias
TRADUCCION E
INTERPRETE OFICIAL
Colección No. 107 Argentina

00012

Por el presente autorizamos a la Cesionaria a insertar en este documento el Número de Solicitud y la fecha de presentación de las Solicitudes de Patente cuando esta información le sea oficialmente notificada.

Otorgado el 6 de febrero de 2002. (Fdo.) Joseph A. Kozlowski

Otorgado el 6 de febrero de 2002. (Fdo.) Neng-Yang Shih

Otorgado el 6 de febrero de 2002. (Fdo.) Brian J. Lavey

Otorgado el 6 de febrero de 2002. (Fdo.) Razia K. Rizvi

Otorgado el 6 de febrero de 2002. (Fdo.) Bandarpalle B.
Shankar

Otorgado el 7 de febrero de 2002. (Fdo.) James M. Spitler

Otorgado el 6 de febrero de 2002. (Fdo.) Ling Tong

Otorgado el 31 de enero de 2002. (Fdo.) Ronald L. Wolin

Otorgado el 6 de febrero de 2002. (Fdo.) Michael K. Wong

Barin A. M. Kozlowski
- 1
MINISTRE OF COM.
Resolución No. 619/2002

11
000/3

RECONOCIMIENTO:

Estado de Nueva Jersey - Condado de Essex

A los 6 días del mes de febrero 2002, personalmente compareció ante mí Joseph A. Kozlowski, a quien conozco como la persona descrita en el instrumento precedente, quien reconoció haber otorgado el mismo, como un acto libre de su propia voluntad y para los propósitos allí expresados.

(Fdo) Rosa Scasso, Notario Público de Nueva Jersey cuyo cargo vence el 10 de noviembre de 2004, según consta en su correspondiente sello notarial.

Nota del Traductor: Las firmas de los demás cedentes fueron autenticadas en forma idéntica a la precedente, en un caso ante Anne H. Logue, en otro caso ante Donna Uranowski, y en los demás casos ante Rosa Scasso, todas Notarios Públicos.

Caso AL01381K

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey }
Declaración Jurada
Condado de Morris }

Por el presente certifico que adjunta se encuentra una copia fiel de la Cesión original a **SCHERING CORPORATION** respecto de una Solicitud de Patente titulada "LIGANDOS RECEPTORES CANABINOIDES", la cual fué firmada el 31 de enero de 2002 por Ronald L. Wolin, el 6 de febrero de 2002 por Joseph A.

Notario Público de Nueva Jersey
JOSUE L. GARCIA
Notario Público de Nueva Jersey
JOSUE L. GARCIA

12
0001

Kozlowski, Neng-Yang Shih, Brian J. Lavey, Razia K. Rizvi ,
Bandarpalle B. Shankar, Ling Tong y Michael K. Wong y el 7 de
febrero de 2002 por James M. Spitler.

Fecha: 17 de junio de 2003

(Fdo.) Marguerite La Corte, notario público de Nueva Jersey
cuyo cargo vence el 7 de octubre de 2003, según consta en su
correspondiente sello notarial.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente Documento Público
2. Fue debidamente firmado por MARGUERITE LA CORTE
3. Quien actuó en su calidad de NOTARIO PUBLICO DE NUEVA
JERSEY
4. Lleva el sello del ESTADO DE: MARGUERITE LA CORTE,
NOTARIO PUBLICO

Se Certificó

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 23 de junio de 2003
7. Por John E. McCormac, Tesorero de Nueva Jersey
8. Bajo el Número A175344

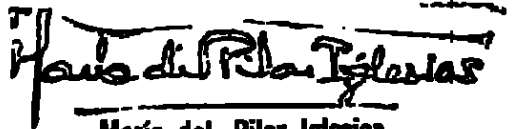
1/ por el Dr. Iglesias.
Marta del Pilar Iglesias
TRANSCRIPTA F
INTERPRETE OFICIAL
Núm. de Matr. 1111

9. Lleva el Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firmado por John E. McCormac

Es traducción fiel y completa efectuada por:


María del Pilar Iglesias
C.C. 41.339.183 de Bogotá


María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.183 de Bogotá
Intérprete Oficial según Resolución No. 819 de
15 de Abril de 1971 del Ministerio de Justicia

115

124

60

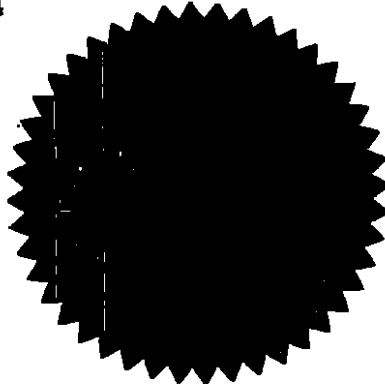
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 23RD DAY OF JUNE 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A175344
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

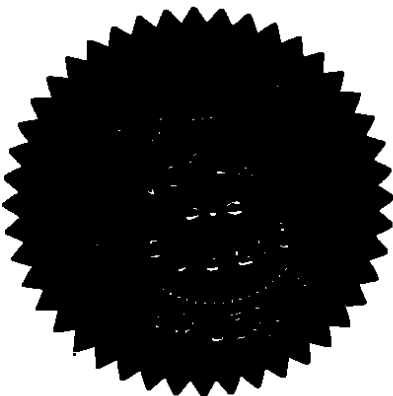
ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
 } s.s
County of Morris }

I hereby certify that the annexed is a true copy of the original
Assignment to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled
"**CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS**", said Assignment having been
executed on January 31, 2002 by Ronald L. Wolin, on February 6, 2002 by
Joseph A. Kozlowski, Neng-Yang Shih, Brian J. Lavey, Razia K. Rizvi,
Bandarpalle B. Shankar, Ling Tong and Michael K. Wong, and on February 7,
2002 by James M. Spitzer.

June 17, 2003
Date

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003



ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

- | | |
|-----------------------------------|----------------------------|
| (1) <u>Joseph A. Kozlowski</u> | (6) <u>James M. Sptler</u> |
| (2) <u>Neng-Yang Shih</u> | (7) <u>Ling Tong</u> |
| (3) <u>Brian J. Lavey</u> | (8) <u>Ronald L. Wolln</u> |
| (4) <u>Razla K. Rzyt</u> | (9) <u>Michael K. Wong</u> |
| (5) <u>Bandarpalle B. Shankar</u> | |

respectively residing at

- | | |
|---------------------------------------|--|
| (1) <u>Princeton, New Jersey</u> | (6) <u>Westfield, New Jersey</u> |
| (2) <u>North Caldwell, New Jersey</u> | (7) <u>Warren, New Jersey</u> |
| (3) <u>Chatham, New Jersey</u> | (8) <u>San Diego, California</u> |
| (4) <u>Bloomfield, New Jersey</u> | (9) <u>North Brunswick, New Jersey</u> |
| (5) <u>Branchburg, New Jersey</u> | |

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 , United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/072,354 filed on February 6, 2002 , and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US02/03672 filed on February 7, 2002 , 20__ , in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other International arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

17
00073

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 6th day of February, 2002.

Joseph A. Kozlowski L.S.
Joseph A. Kozlowski

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
County of Essex) ss:

On this 6th day of February, 2002

personally appeared before me Joseph A. Kozlowski
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Rosa Scasso
Notary Public

ROSA SCASSO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 10, 2004

18
60020

Executed this 6th day of February, 2002.

Neng-Yang Shih L.S.
Neng-Yang Shih

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey) ss:
County of Union

On this 6th day of February, 2002,
personally appeared before me Neng-Yang Shih
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H. Logue
Notary Public

ANNE H. LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

Executed this 6th day of February, 2002.

Brian J. Lavey L.S.
Brian J. Lavey

ACKNOWLEDGEMENT

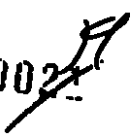
State of New Jersey) ss:
County of Essex

On this 6th day of February, 2002,
personally appeared before me Brian J. Lavey
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Rosa Scasso
Notary Public

ROSA SCASSO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 10, 2004

0002 

Executed this 6 day of Feb., 20 02.

Razia K. Rizvi L.S.
Razia K. Rizvi

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
County of Essex) ss:

On this 6th day of February, 2002
personally appeared before me Razia K. Rizvi
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Rosa Scasso
Notary Public

Executed this 6 day of Feb, 20 02.

ROSA SCASSO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 10, 2004

B. B. Shankar L.S.
Bandarpalle B. Shankar

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey
County of Essex) ss:

On this 6th day of February, 2002
personally appeared before me () Bandarpalle B. Shankar
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Rosa Scasso
Notary Public

ROSA SCASSO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 10, 2004

Executed this 7th day of Feb., 2002.

James M. Spittler L.S.
James M. Spittler

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey) ss:
County of Essex

On this 7th day of February, 2002
personally appeared before me James M. Spittler
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Rosa Scasso
Notary Public

Executed this 6 day of Feb., 2002.

ROSA SCASSO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 10, 2004

Ling Tong L.S.
Ling Tong

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey) ss:
County of Essex

On this 6th day of February, 2002
personally appeared before me Ling Tong
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Rosa Scasso
Notary Public

ROSA SCASSO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 10, 2004

Executed this 31 day of JANUARY, 2002.

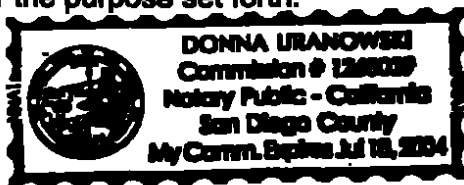
R. L. Wolin L.S.
Ronald L. Wolin

ACKNOWLEDGEMENT

State of CALIFORNIA)
County of SAN DIEGO) ss:

On this 31st day of JANUARY, 2002
personally appeared before me Ronald L. Wolin
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)



Donna Ulanowski
Notary Public

Executed this 6th day of February, 2002.

Michael K. Wong L.S.
Michael K. Wong

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
County of Essex) ss:

On this 6th day of February, 2002
personally appeared before me Michael K. Wong
to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Rosa Scasso
Notary Public

21990_1

ROSA SCASSO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 10, 2004

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/062750 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 317/50, 323/65, 317/48, 323/63, 323/43, 317/22, 317/36, 317/46, 317/32, 317/44, C07D 213/71, 213/70, 233/84, A61K 31/4402, 31/18, 31/16, 31/435, A61P 37/02, 37/08, 29/00, 17/06

(74) Agent: HADAD, Henry, S.; Schering-Plough Corporation, Patent Department - K-6-1-1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/03672

(22) International Filing Date: 7 February 2002 (07.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/267,375 8 February 2001 (08.02.2001) US
60/292,600 22 May 2001 (22.05.2001) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA, ZM.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LJ, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US]; Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

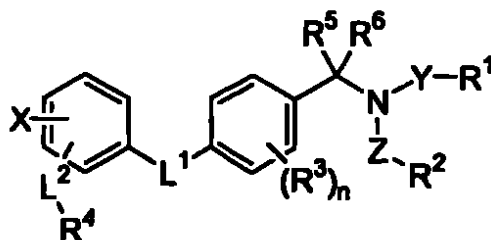
(72) Inventors: KOZLOWSKI, Joseph, A.; 1066 Stuart Road, Princeton, NJ 08540 (US). SHIH, Neng-Yang; 1 Maple Drive, North Caldwell, NJ 07006 (US). LAVEY, Brian, J.; 25 Hickory Place, Apt. H-10, Chatham, NJ 07928 (US). RIZVI, Razia, K.; 22 Tomar Court, Bloomfield, NJ 07003 (US). SHANKAR, Bandarpalle, B.; 1124 Van Arsdale Drive, Branchburg, NJ 08853 (US). SPITLER, James, M.; 316 Wells Street, Westfield, NJ 07090 (US). TONG, Ling; 8 Hemlock Circle, Warren, NJ 07059 (US). WOLIN, Ronald; 16309 Los Rosales Street, San Diego, CA 92127 (US). WONG, Michael, K.; 999 Hidden Lake Drive, Apt. 3D, North Brunswick, NJ 08902 (US).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS



(I)

(57) Abstract: There are disclosed compounds of the formula (I) a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; which exhibit anti-inflammatory and immunomodulatory activity. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing said compounds and methods of using the compounds for the treatment of various diseases and conditions.

WO 02/062750 A1

24/3
0002/6

CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS

BACKGROUND OF THE INVENTION

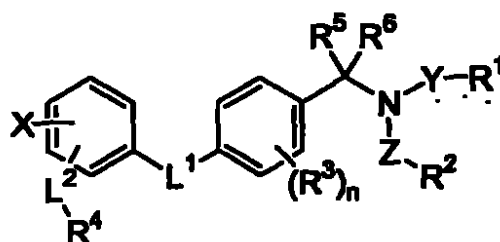
This invention relates to cannabinoid receptor ligands and, more particularly, to compounds that bind to cannabinoid (CB₂) receptors. Compounds according to the present invention generally exhibit anti-inflammatory and immunomodulatory activity and are useful in treating conditions characterized by inflammation and immunomodulatory irregularities. Examples of conditions which may be treated include, but are not limited to, rheumatoid arthritis, asthma, allergy, psoriasis, Crohn's disease, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, cancer, glaucoma, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, and nephritis. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing said compounds.

Cannabinoid receptors belong to the superfamily of G-protein coupled receptors. They are classified into the predominantly neuronal CB₁ receptors and the predominantly peripheral CB₂ receptors. While the effects of CB₁ receptors are principally associated with the central nervous system, CB₂ receptors are believed to have peripheral effects related to bronchial constriction, immunomodulation and inflammation. As such, a selective CB₂ receptor binding agent is expected to have therapeutic utility in the control of diseases associated with inflammation, immunomodulation and bronchial constriction such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, and respiratory tract disorders such as reversible airway obstruction, chronic asthma and bronchitis (see, e.g., R.G. Pertwee, *Curr. Med. Chem.* 6(8), (1999), 635).

Various compounds have reportedly been developed which interact with CB₂ receptors and/or which have, *inter alia*, anti-inflammatory activity associated with cannabinoid receptors. See, e.g., U.S. Pat. Nos. 5,338,753, 5,462,960, 5,532,237, 5,925,768, 5,948,777, 5,990,170, 6,013,648 and 6,017,919.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to compounds of formula I:



- 5 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein:

R^1 is H, alkyl, haloC₁-C₈ alkyl, cycloalkyl, cycloalkylNH-, arylalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, N(R²)₂, or NR²aryl, unsubstituted aryl or aryl substituted
10 with one to three X;

R^2 is the same or different in each occurrence and is independently selected from H or C₁-C₈ alkyl;

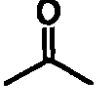
R^3 is H, C₁-C₈ alkyl, Cl, F, CF₃, OCF₂H, OCF₃, OH or C₁-C₈ alkoxy;

- R^4 is H, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, cycloalkyl, alkenyl, aryl, benzyl, heteroaryl,
15 heterocycloalkyl, arylNH-, heteroarylNH-, cycloalkylNH-, N(R²)₂, or NR²aryl, said alkyl, alkoxy, cycloalkyl, alkenyl, phenyl or heteroaryl optionally substituted with one to three X;

R^5 is H or C₁-C₈ alkyl;

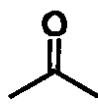
R^6 is H or C₁-C₈ alkyl; or

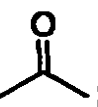
- 20 R^5 and R^6 taken together with the carbon atom form a carbonyl group;

L^1 is C₁-C₈ alkylene, C₂-C₈ alkenylene, C(R²)₂, , -CHOR²-, NOR⁵-, -SO₂-, -SO-, -S-, -O-, -NR²-, -C(O)NR²-, -NR²C(O)-, -CHCF₃- or -CF₂-;

L^2 is a covalent bond, C_1-C_6 alkylene, $-C(R^2)_2$, , $-CHOR^2$, $-C(R^2)OH$, NOR^2 , $-SO_2$, $-NR^2SO_2$, $-SO-$, $-S-$, $-O-$, $-SO_2NR^2$, $-N(R^2)-$, $-C(O)NR^2$ or $-NR^2C(O)-$;

X is the same or different, and is independently selected from H, halogen, CF_3 , CN, OCF_2H , OCF_2CF_3 , OCF_3 , OR^2 , C_1-C_6 alkyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, C_1-C_6 alkoxy, 5 alkoxy C_1-C_6 alkoxy, O-cycloalkyl, cycloalkylamino, cycloalkylalkoxy, heteroalkyl, $-OSO_2R^2$, $-COOR^2$, $-CON(R^2)_2$, NHR^2 , arylNH-, $N(R^2)_2$, or NR^2 aryl;

Y is a covalent bond, $-CH_2-$, $-SO_2-$, or ;

Z is a covalent bond, $-CH_2-$, $-SO_2-$ or ; or

Y, R^1 , Z and R^2 can be taken together with the nitrogen atom to form a 10 heterocycloalkyl; with the proviso that if Y is a covalent bond, R^1 cannot form a N-N bond with the nitrogen atom; and
n is an integer of 0 to 4.

Cannabinoid receptor ligands according to the present invention have anti- 15 inflammatory activity and/or immunomodulatory activity and are useful in the treatment of various medical conditions including, e.g., cutaneous T cell lymphoma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, glaucoma, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, myocardial infarction, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, hepatitis, glomerulonephritis, cryptogenic fibrosing aveolitis, 20 psoriasis, atopic dermatitis, vasculitis, allergy, seasonal allergic rhinitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, reversible airway obstruction, adult respiratory distress syndrome, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or bronchitis. It is contemplated that a compound of this invention may be useful in treating more than one of the diseases listed.

25 Additionally, a compound of the present invention may be co-administered or used in combination with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDS) such as methotrexate, azathioprine, leflunomide, penicillamine, gold salts, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide and other similar drugs. They may also be co-administered with or used in combination with NSAIDS such as piroxicam, naproxen,

- 4 -

indomethacin, ibuprofen and the like; COX-2 selective inhibitors such as Vioxx® and Celebrex®; COX-1 inhibitors such as Feldene; immunosuppressives such as steroids, cyclosporine, Tacrolimus, rapamycin, muromonab-CD3 (OKT3), Basiliximab and the like; biological response modifiers (BRMs) such as Enbrel, Remicade, IL-1

5 antagonists, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, anti-adhesion molecules and the like; and other anti-inflammatory agents such as p38 kinase inhibitors, PDE4 inhibitors, TACE inhibitors, chemokine receptor antagonists, Thalidomide and other small molecule inhibitors of pro-inflammatory cytokine production. They may also be co-administered with or used in combination with H1 antagonists such as Claritin, Clarinex, Zyrtec, 10 Allegra, Benadryl, and other H1 antagonists. Other drugs that the compounds of the invention may be co-administered or used in combination with include Anaprox, Arava, Arthrotec, Azulfidine, Aspirin, Cataflam, Celestone Soluspan, Clinoril, Cortone Acetate, Cuprimine, Daypro, Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid, Naprosyn, Gengraf, Hydrocortone, Imuran, Indocin, Lodine, Motrin, Myochrysine, 15 Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis, Oruvail, Pediapred, Plaquenil, Prelone, Relafen, Solu-Medrol, Tolectin, Trilisate and Voltaren. These include any formulations of the above-named drugs.

For the treatment of multiple sclerosis, the compounds of the invention may be co-administered or used in combination with Avonex, Betaseron, Rebif and Copaxone.

20 These include any formulations of the above-named drugs.

For the treatment of psoriasis, the compounds of the invention may be co-administered or used in combination with steroids, methotrexate, cyclosporin, Xanolin, Amivere, Vitamin D analogs, topical retinoids, anti-TNF- α compounds and other drugs indicated for this condition. These include any formulations of the above-named

25 drugs.

For the treatment of asthma, the compounds of the invention may be co-administered or used in combination with Singulair, Accolate, Albuterol, and other drugs indicated for this disease. These include any formulations of the above-named drugs.

30 For the treatment of inflammatory bowel disease or Crohn's disease, the compounds of the invention may be co-administered or used in combination with sulfasalazine, budesonide, mesalamine and other drugs indicated for these diseases. These include any formulations of the above-named drugs.

00026

In another aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier.

DETAILED DESCRIPTION

5 Unless otherwise defined, the following definitions shall apply throughout the specification and claims.

When any variable (e.g., R²) occurs more than one time in any constituent, its definition in each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such
10 combinations result in stable compounds.

"Alkyl" means straight or branched alkyl chains of 1 to 12 carbon atoms. The term includes the isomers thereof such as isopropyl, isobutyl, sec-butyl, etc.

"Haloalkyl" means alkyl having 1 or more halo atoms.

"Heteroalkyl" means straight or branched alkyl chain comprised of from 1 to 12
15 carbon atoms and 1 or more heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S.

"Cycloalkyl" as used herein refers to an aliphatic ring system having 3 to 10 carbon atoms and 1 to 3 rings, including, but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, norbornyl, and adamantyl among others.

20 "Heterocycloalkyl" means cycloalkyl containing one or more heteroatoms.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising from 6 to 14 carbon atoms. Non-limiting examples include phenyl, naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl and indanyl.

"Arylalkyl" means a group in which the aryl and alkyl are as previously
25 described. Non-limiting examples of suitable arylalkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthlenylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Heteroaryl" means a single ring or benzofused heteroaromatic group of 5 to 10 atoms comprised of 1 to 9 carbon atoms and 1 or more heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S. N-oxides of the ring nitrogens are
30 also included, as well as compounds wherein a ring nitrogen is substituted by a C₁-C₆ alkyl group to form a quaternary amine. Examples of single-ring heteroaryl groups are pyridyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl,

tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyridazinyl and triazolyl. Examples of benzofused heteroaryl groups are indolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, benzothienyl (i.e., thionaphthenyl), benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl and benzofurazanyl. All positional isomers are contemplated, e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl.

"Alkoxy" means an alkyl radical attached by an oxygen, i.e., alkoxy groups having 1 to 9 carbon atoms.

"Alkenyl" means straight or branched chains of carbon atoms having one or more double bonds in the chain, conjugated or unconjugated.

"Oxime" means a $\text{CH}(\text{:NOH})$ radical containing moiety.

"Halogen", "halogenated" or "halo" refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine radicals.

The term "prodrug," as used herein, represents compounds which are rapidly transformed in vivo to the parent compound of the above formula, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference.

Linker groups such as L^1 , L^2 , Y and Z are divalent.

In a preferred group of compounds of formula I,

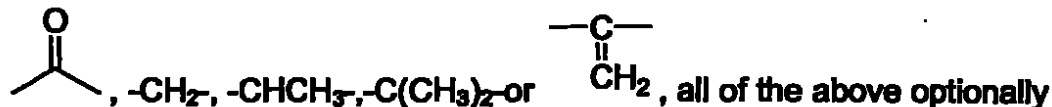
L^1 is $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}=\text{NOR}^2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CHOH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ or $-\text{S}=\text{O}-$;

L^2 is $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$;

R^1 is H, $-\text{CH}_3\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHC}_4\text{H}_9$, C_1 - C_8 alkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, thiophenyl, morpholinyl, cyclopropanyl, benzyl, naphthyl, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NHphenyl, 3,5-difluorophenyl, phenyl, N-cyclopentyl or $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 is H or CH_3 ;

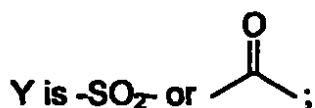
R^4 is furanyl, pyridyl, pyrimidyl, thiophenyl, quinolyl, t-butoxy, alkoxy, cyclohexyl, phenyl, tolyl, C_3H_7 , dimethylpyrimidyl, trifluoromethoxyphenyl, morpholinylphenyl or CH_3 ; with the proviso that when R^4 is t-butoxy, L^2 must be



substituted with one to three substituents, which are the same or different and are independently selected from X;

R^5 and R^6 are independently H or CH_3 ;

X is H, Cl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H , CH_3 or C_1-C_6 cycloalkyl;



Z is a covalent bond; or

R^1 , Y, R^2 and Z taken together with the nitrogen atom form a morpholinyl group.

15 In a more preferred embodiment of the invention,

L^1 is $-SO_2-$ or $-CH_2-$;

L^2 is $-SO_2-$;

R^1 is CH_3 or CF_3 ; and

20 R^4 is phenyl, pyrimidyl or pyridyl, said phenyl, pyrimidyl or pyridyl groups optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, OH, CF_3 and halogen.

More preferably, the phenyl is substituted with OCH_3 or halogen selected from fluorine and chlorine.

25 Compounds of the invention may have at least one asymmetrical carbon atom and therefore all isomers, including diastereomers and rotational isomers are contemplated as being part of this invention. The invention includes (+)- and (-)- isomers in both pure form and in admixture, including racemic mixtures. Isomers can
30 be prepared using conventional techniques, either by reacting optionally pure or optically enriched starting materials or by separating isomers of a compound of

formula I. Those skilled in the art will appreciate that for some compounds of formula I, one isomer may show greater pharmacological activity than other isomers.

Compounds of formula I can exist in unsolvated and solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, with pharmaceutically acceptable
5 solvents such as water, ethanol and the like, are equivalent to the unsolvated forms for purposes of this invention.

Compounds of the invention with a basic group can form pharmaceutically acceptable salts with organic and inorganic acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic,
10 malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those in the art. The salt is prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt. The free base form may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous sodium bicarbonate. The free base form differs from
15 its respective salt form somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the salt is otherwise equivalent to its respective free base forms for purposes of the invention.

Certain compounds of the invention are acidic (e.g., compounds where R^2 is a hydrogen covalently bonded to N). Acidic compounds according to the present
20 invention can form pharmaceutically acceptable salts with inorganic and organic bases. Examples of such salts are the sodium, potassium, calcium, aluminum, magnesium, zinc, lithium, gold and silver salts. Also included are salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine, piperazines and other amines.

25 Compounds of the present invention are generally prepared by processes known in the art, for example by the processes described below.

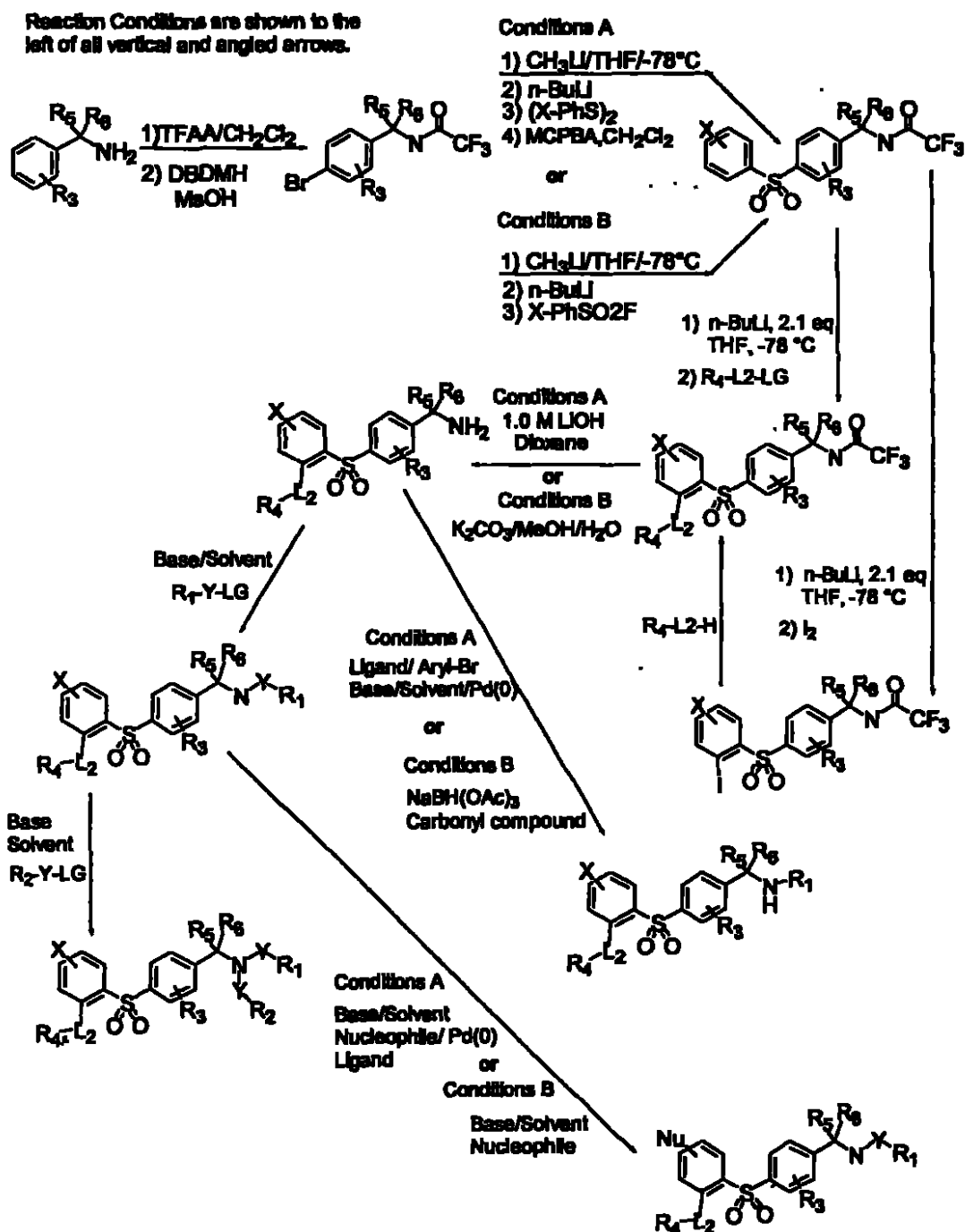
The following abbreviations are used in the procedures and schemes: aqueous (aq), anhydrous (anhyd), n-butyllithium (n-BuLi), dibromodimethylhydantoin (DBDMH), diisopropylethylamine (DIPEA), diethyl ether (Et_2O), dimethylacetamide (DMA),
30 dimethyl sulfoxide (DMSO), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI), ethanol (EtOH), ethyl acetate (EtOAc), 2-propanol (IPA), leaving group (LG), lithium hexamethyldisilazide (LHMDS), meta-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA), methanesulfonic acid (MsOH), methanesulfonyl chloride (MsCl),

27
000/60

- 9 -

N-iodosuccinamide (NIS), preparative thin layer chromatography on Merck- silica plates (PTLC), phenyl (Ph), pyridinium chlorochromate (PCC), pyridine (Py), trifluoroacetic anhydride (TFAA), triflic anhydride (Tf₂O), tetrahydrofuran (THF), silica gel chromatography (sgc), thin layer chromatography (TLC), room temperature (rt), 5 hours (h), minutes (min), molar (M), pounds per square inch (psi), and saturated aqueous sodium chloride solution (brine).

General Scheme I **Preparation of Aryl-Bis-Sulfone Compounds**



Description of Reactions-General Scheme I

In step 1, trifluoroacetic anhydride is dissolved in a suitable inert solvent such as methylene chloride and reacted with a benzyl amine at room temperature for 1-5 hr. MsOH (2 eq) is added followed by DBDMH and the reaction mixture is stirred

0003/2

overnight at room temperature and subjected to aqueous work up. The crude product is recrystallized from a mixture of Et₂O and hexanes or purified via chromatography.

In step 2, the product of step 1 is dissolved in THF, cooled in a dry ice/IPA bath and treated with methyllithium then n-BuLi. The resulting dianion may be trapped with a sulfonyl fluoride or a disulfide. If a disulfide is the trapping agent, the resulting product is oxidized with MCPBA in CH₂Cl₂ at room temperature for 1-6 h. The product may be purified via chromatography or crystallization.

In step 3, the product of step 2 is dissolved in THF and treated with n-BuLi at -78 °C to form a dianion that is trapped with a suitable electrophile.

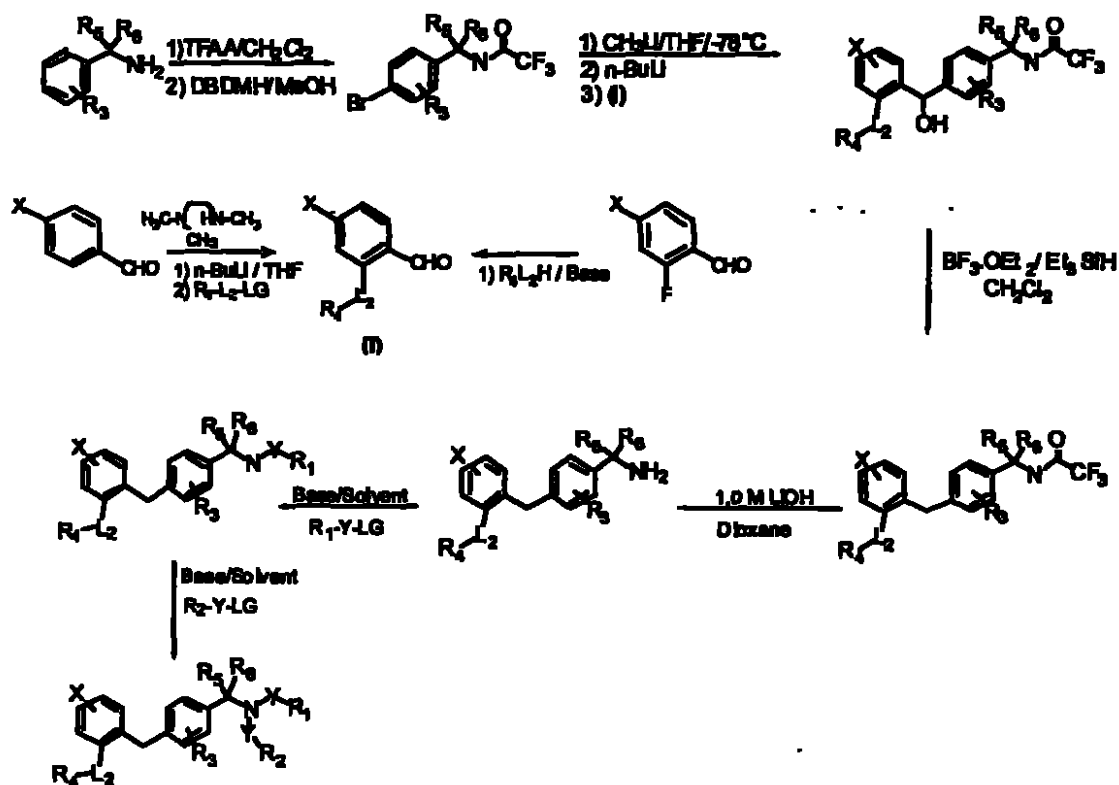
Alternatively, in step 3 the product of step 2 is dissolved in THF treated with n-BuLi at -78 °C to form a dianion which is trapped with iodine to provide the iodo substituted product. The product may be purified via sgc or crystallization. The iodo product can be converted to a similar product by nucleophilic aromatic substitution with a variety of nucleophiles, including amines, alcohols, and thiols.

In step 4, the product of step 3 is dissolved in a suitable solvent such as dioxane, ethanol, methanol or THF and an alkali metal hydroxide or carbonate such as lithium hydroxide or potassium carbonate is added either as an aqueous solution or as a solid. The reaction mixture is stirred at room temperature for 0.5-24 h. The product may be purified via sgc or crystallization.

In step 5, a combination of the product of step 4 and a tertiary amine base was dissolved in a suitable solvent such as CH₂Cl₂ or dioxane, at room temperature, cooled, and a suitable electrophile is added. The reaction mixture is stirred between -78 °C and 100 °C for 0.5 to 48 h. The product may be purified via sgc or crystallization.

In step 6, the product of step 5 is dissolved in a suitable inert solvent such as THF or CH₂Cl₂ and treated with a suitable base such as NaH or triethylamine. An electrophile is added and the reaction mixture is stirred between 0 °C and 100°C for 0.5 to 48 h. The product may be purified via sgc or crystallization.

General Scheme II
Preparation of Methylene Linked Compounds



Description of reactions-General Scheme II

In step 1, trifluoroacetic anhydride is dissolved in a suitable inert solvent such as methylene chloride and treated with a benzyl amine at ambient temperature, then stirred for 1-5 h. Methanesulfonic acid (2 eq) is added followed by dibromodimethylhydantoin and the reaction mixture is stirred overnight at rt and subjected to aqueous work up. The product may be purified by chromatography or crystallization.

In step 2, the product of step 1 is dissolved in THF, cooled in a dry ice/acetone bath (-78°C) and treated with methyllithium, then n-BuLi. The dianion is then treated with a THF solution containing the aldehyde (i). The resulting mixture is warmed to rt and stirred for 10 h. The product is purified by chromatography.

In step 3, the alcohol product from step 2 is dissolved in methylene chloride and treated with ten fold excess of triethylsilane followed by a slight excess of boron trifluoride etherate. The resulting mixture is stirred at room temperature for 4h, and purified by chromatography.

In step 4, the product of step 3 is dissolved in a suitable solvent such as dioxane, ethanol, or THF and an alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide is

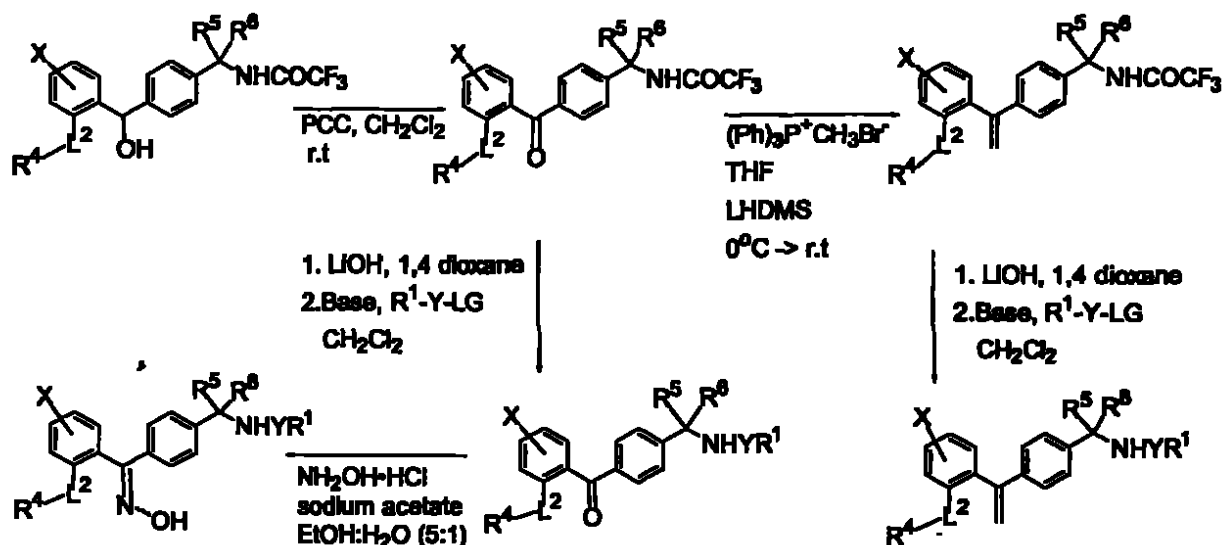
added either as an aqueous solution or as a solid. The reaction mixture is stirred at rt for 0.5-24 h.

In step 5, the product of step 4 is dissolved in a mixture of a suitable inert solvent such as CH_2Cl_2 or dioxane and a tertiary amine base, and a suitable electrophile is added. The reaction mixture is stirred between -78°C and 100°C for 0.5 to 48 h.

In step 6, the product of step 5 is dissolved in a suitable inert solvent such as THF or CH_2Cl_2 and treated with a suitable base such as NaH or triethylamine. An electrophile is added and the reaction mixture is stirred between 0°C and 100°C for 0.5 to 48 h.

The aldehyde (i) used in step 2 was prepared by one of the following two procedures; 1) Regioselective ortho lithiation of a 4-substituted benzaldehyde, and quenching with a substituted phenyl disulfide followed by oxidation with metachloroperoxybenzoic acid to the sulfone. 2) Base promoted displacement of fluoride from an ortho-fluorobenzaldehyde by a thiophenol, phenol, or aniline.

General Scheme III Preparation of Ketone and Olefin Linked Compounds



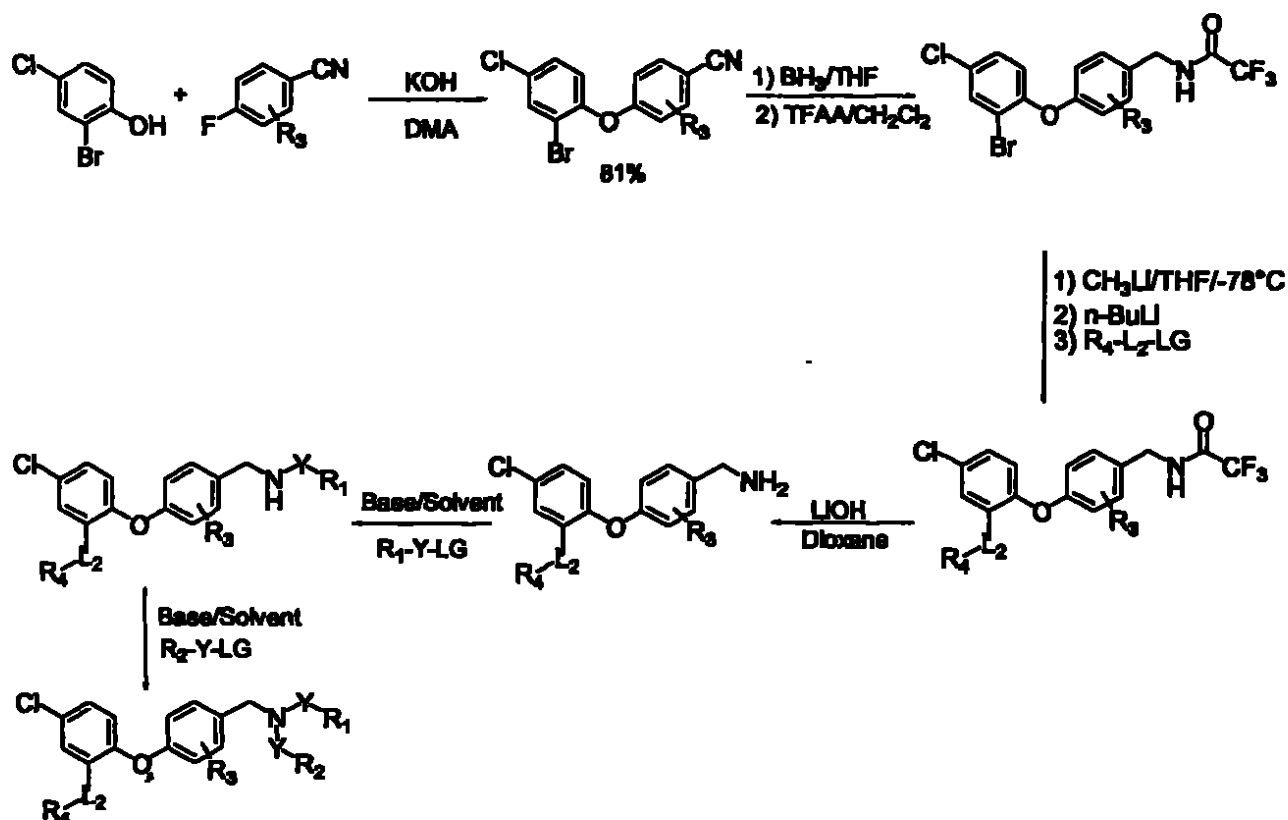
Description of reactions-General Scheme III

In step 1 the secondary alcohol, the product of Step 2 in Scheme II is oxidized with PCC, in a suitable inert solvent such as CH_2Cl_2 to the carbonyl by stirring at rt for 18 h. In step 2, the ketone is treated with the ylide obtained by base treatment of dried methyltriphenylphosphonium bromide, providing the exo methylene product. In

step 3 the trifluoroacetamide group can be hydrolyzed with base and reacted with a variety of acylating, sulfonylating, alkylating and other electrophilic reagents.

The ketone product can be treated with hydroxylamine hydrochloride in pyridine and heated at 80°C for 24 h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. Upon workup and purification, the oxime is obtained.

General Scheme IV Preparation of Oxygen Linked Compounds



Description of reactions-General Scheme IV

- 5 In step 1, 2-bromo-4-chlorophenol and a 4-fluorobenzonitrile are dissolved in a polar aprotic solvent such as DMA in the presence of a suitable base such as potassium hydroxide. The reaction mixture is heated for 0.5-7 days. Preferred temperatures are greater than 60 °C. The reaction mixture is diluted with a suitable extraction solvent such as diethyl ether and washed with water. The solvents are
- 10 removed and the product is purified via sgc.

3
000/3

In step 2, the product of step 1 is dissolved in a solution of diborane in THF. The reaction is stirred at reflux for 1-24 h then quenched with water and partitioned between EtOAc and aq NaOH. The solvents are evaporated and the product is purified by formation of the HCl salt in diethyl ether.

5 In step 3, the product of step 2 is suspended in CH_2Cl_2 and a suitable base such as triethylamine is added. The reaction mixture is cooled, and TFAA is added. The reaction mixture is stirred from 0.5 to 8 h, then subjected to aqueous workup. The crude product is purified by sgc.

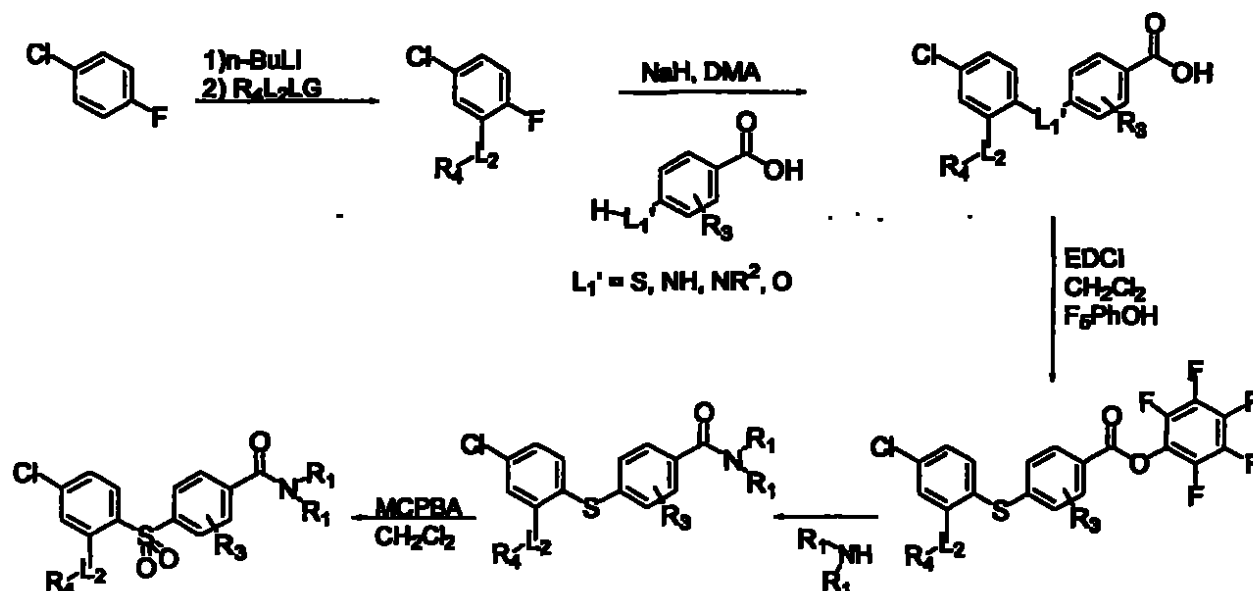
10 In step 4, the product of step 3 is dissolved in THF and treated with methyl lithium, then $n\text{-BuLi}$ at -78°C to form a dianion that is trapped with a suitable electrophile. The reaction mixture is quenched with a suitable proton source such as aq NH_4Cl or phosphate buffer then extracted with EtOAc. The product may be purified via sgc or crystallization.

15 In step 5, the product of step 4 is dissolved in a suitable solvent such as dioxane, ethanol, or THF and an alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide is added either as an aqueous solution or as a solid. The reaction mixture is stirred at rt for 0.5-24 h.

20 In step 6, the product of step 5 is dissolved in a mixture of a suitable inert solvent such as CH_2Cl_2 or dioxane and a tertiary amine base, and a suitable electrophile is added. The reaction mixture is stirred between -78°C and 100°C for 0.5 to 48 h.

In step 7, the product of step 6 is dissolved in a suitable inert solvent such as THF or CH_2Cl_2 and treated with a suitable base such as NaH or triethylamine. An electrophile is added and the reaction mixture is stirred between 0°C and 100°C for 0.5 to 48 h.

General Scheme V Preparation of Amide Compounds



Description of Reactions-General Scheme V

In step 1, 1-chloro-4-fluorobenzene is dissolved in anhyd THF and treated with n-BuLi at -78°C to form an anion that is trapped with a suitable electrophile. The product may be purified via sgc or crystallization.

In step 2, the product of step 1 is dissolved in a suitable polar solvent such as acetonitrile or DMA. A benzoic acid containing a nucleophilic moiety such as an OH, NHR, or SH is added, and two or more equivalents of a suitable base such as potassium hydroxide or sodium hydride is added. The reaction mixture may be stirred for 1-24 h at temperatures ranging between 0°C and 150°C . The reaction mixture is partitioned between water and a suitable solvent such as EtOAc. The product may be purified via sgc or crystallization.

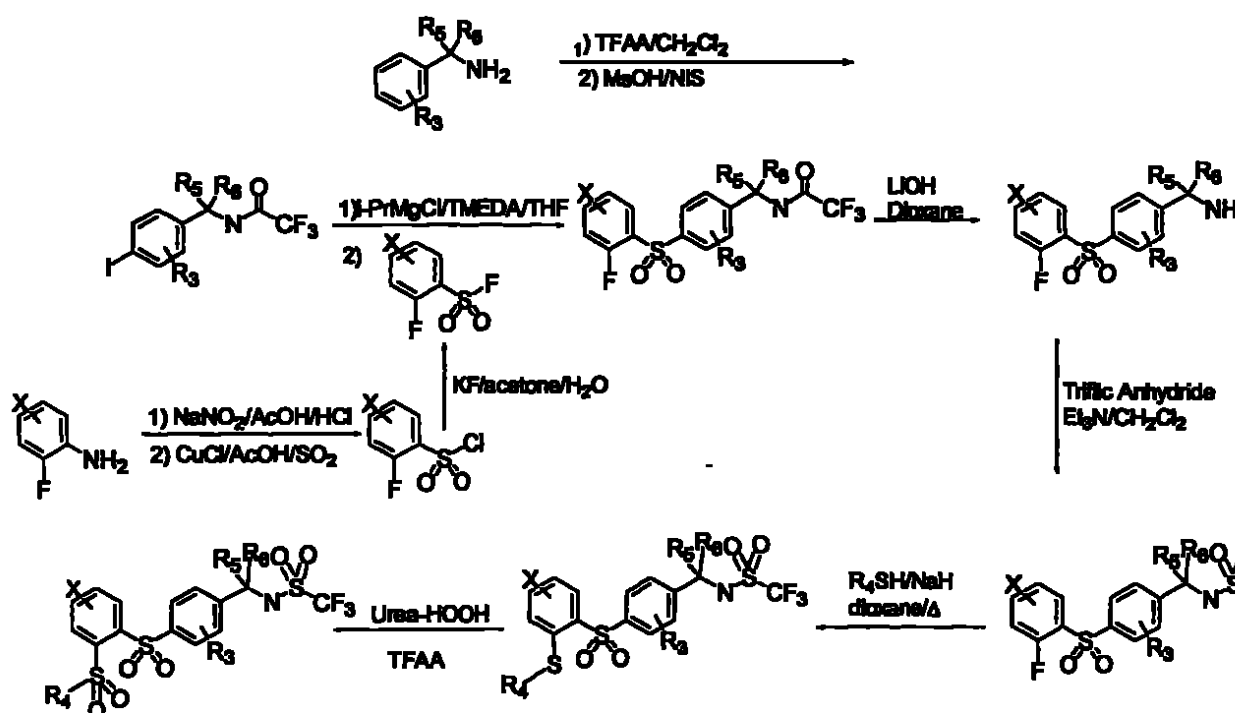
In step 3, the product of step 2 is dissolved in CH_2Cl_2 . Pentafluorophenol and EDCI are added. The reaction mixture is stirred at rt for 0.5-24 h then partitioned between water and CH_2Cl_2 . The solvents are evaporated. The product may be purified via sgc or crystallization.

In step 4, the product of step 3 is dissolved in a suitable solvent such as CH_2Cl_2 . An amine base such as DIPEA or triethylamine is added, followed by a primary or secondary amine. The reaction mixture may be stirred for 1-24 h at rt. The reaction mixture is then subjected to aqueous workup and isolation and the product is purified via sgc.

0003/3

In step 5, if the nucleophilic moiety in step 2 contains oxidizable functionality, the product of step 4 is dissolved in a suitable solvent such as CH_2Cl_2 and MCPBA is added. The reaction mixture may be stirred for 0.5-48 h then partitioned between a suitable solvent such as CH_2Cl_2 or EtOAc and an aqueous base such as Na_2CO_3 . The solvent is evaporated and the product is purified via sgc.

General Scheme VI C-Ring Addition Elimination Chemistry



Description of Reactions-General Scheme VI

In step 1, trifluoroacetic anhydride is dissolved in a suitable inert solvent such as methylene chloride and reacted with a benzyl amine at rt for 1-5 h.

Methanesulfonic acid (2 eq) is added followed by N-iodosuccinamide. The reaction mixture is stirred overnight at rt, then subjected to aqueous work up. The crude product is recrystallized from isopropanol and water.

In step 2, CuCl is dissolved in glacial acetic acid. The flask is cooled to 0°C and SO_2 gas is bubbled in with stirring for 40 min. In a separate flask 2-fluoro-4-chloroaniline is dissolved in glacial acetic acid and concentrated HCl . The resulting

solution is cooled to 0 °C and treated with an aqueous solution of NaNO_2 . The reaction mixture is stirred for 30 min at 0 °C and the contents are added to the flask containing the SO_2 solution causing vigorous gas evolution. The reaction is then allowed to warm to rt. The product is isolated by pouring the reaction mixture onto
5 chipped ice, then filtering the resulting solid.

In step 3, the product of step 2 is dissolved in acetone. An aqueous solution of KF (2 eq) is added and the reaction mixture is stirred for 12-24 h at rt. The reaction mixture is extracted with a suitable solvent such as CH_2Cl_2 or Et_2O and the solvent is evaporated to afford the product.

10 In step 4, the product of step 1 is dissolved in THF and TMEDA is added. The flask is placed under N_2 blanket, and cooled to 0 °C. A solution of isopropyl magnesium chloride in THF is added and the reaction mixture is stirred for 1-4 h. The resulting solution is added to a flask containing the product of step 3 that was cooled with an ice-water bath. The reaction mixture is stirred for 1-3 h. The reaction is
15 quenched with aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. After evaporation of the solvent, the crude product is purified via sgc.

In step 5, the product of step 4 is dissolved in a suitable solvent such as dioxane, ethanol, or THF and an alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide is added either as an aqueous solution or as a solid. The reaction mixture is stirred at rt
20 for 0.5-24 h. The product may be purified via sgc or crystallization.

In step 6, the product of step 5 is dissolved in a suitable inert solvent such as CH_2Cl_2 or acetonitrile and a tertiary amine base, and a triflic anhydride is added. The reaction mixture is stirred between -78°C and rt for 0.5 to 48 h. The product may be purified via sgc or crystallization.

25 In step 7, the product of step 6 is dissolved in a suitable inert solvent such as dioxane and a thiol is added. A base such as sodium hydride, sodium hydroxide, or NaHMDS is added and the reaction mixture is stirred at a suitable temperature between 50 °C and 100 °C for 4-24 h. The reaction mixture is quenched with water and extracted with a suitable solvent. The solvents are evaporated and the crude
30 product is purified via sgc.

In step 8, the product of step 7 is dissolved in a suitable inert solvent such as CH_2Cl_2 . Na_2HPO_4 and urea hydrogen peroxide complex is added, followed by TFAA.

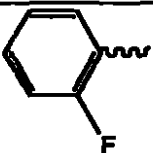
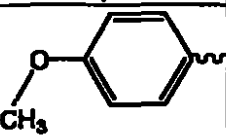
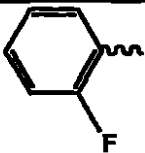
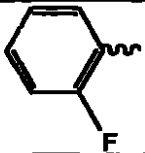
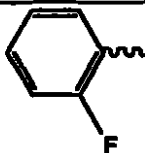
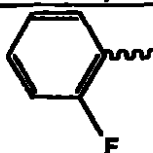
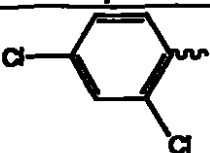
32
0003/5

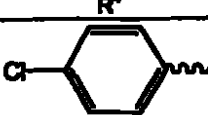
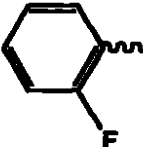
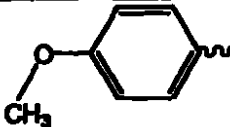
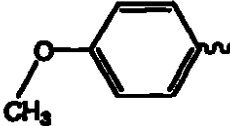
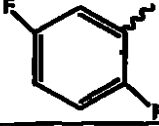
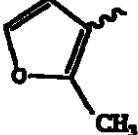
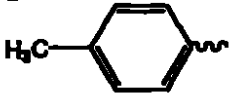
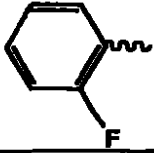
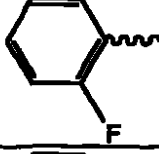
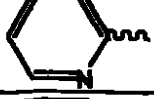
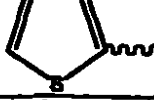
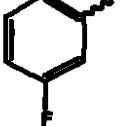
The reaction mixture is refluxed for 4-16 h, then partitioned between water and CH₂Cl₂. The solvents are evaporated and the crude product is purified via sgc.

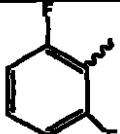
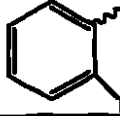
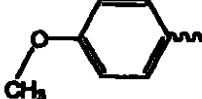
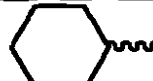
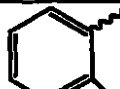
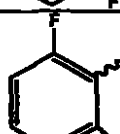
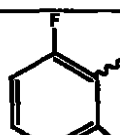
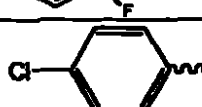
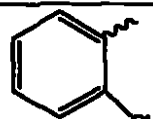
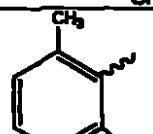
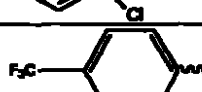
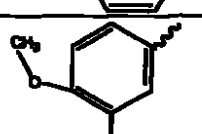
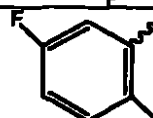
Those skilled in the art will appreciate that similar reactions to those described in the above schemes may be carried out on other compounds of formula I as long as substituents present would not be susceptible to the reaction conditions described. Starting materials for the above processes are either commercially available, known in the art, or prepared by procedures well known in the art. Exemplary compounds of formula 1 are set forth below in Table I. CB means covalent bond.

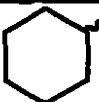
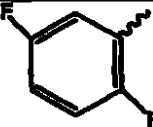
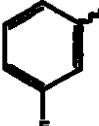
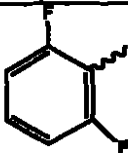
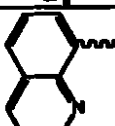
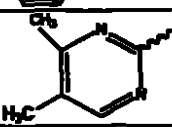
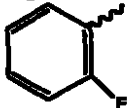
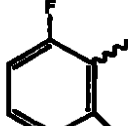
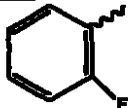
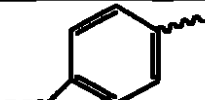
10

TABLE I

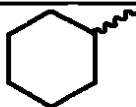
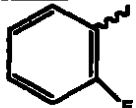
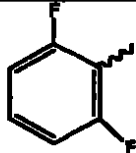
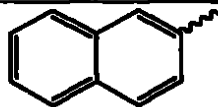
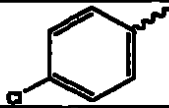
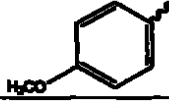
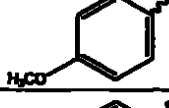
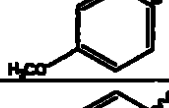
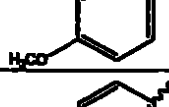
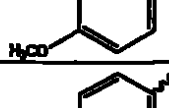
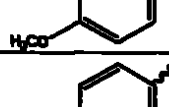
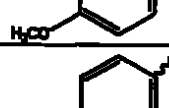
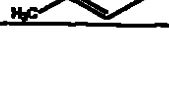
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
A	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
B	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
C	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₂ H	SO ₂	CB
D	CH ₃	H	H	t-butoxy	H	CH ₃	SO ₂	CO	OCH ₃	SO ₂	CB
E	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
F	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
G	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
H	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
I	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB

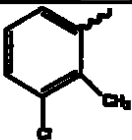
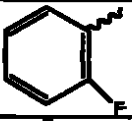
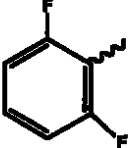
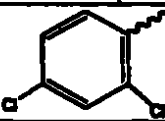
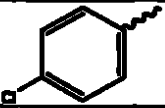
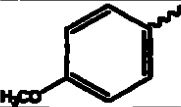
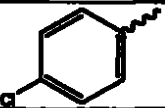
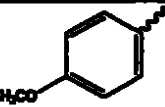
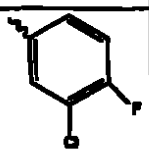
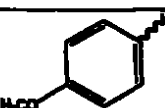
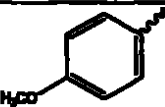
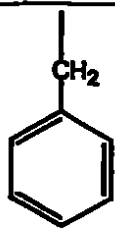
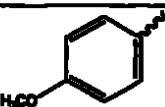
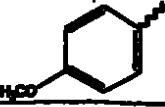
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
J	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
K	CH ₃	H	H	t-butoxy	H	CH ₃	SO ₂		OCF ₃ H	SO ₂	CB
L	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
M	CH ₃	H	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
N	CH ₃	H	H		H	H	CH ₃	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
O	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
P	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
Q	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
R	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
S	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
T	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
U	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
V	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
W	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
X	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
Y	C ₆ H ₅	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
Z	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
AA	CH ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
AB	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AC	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AE	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AF	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AG	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AI	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AK	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AM	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AO	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB

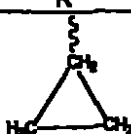
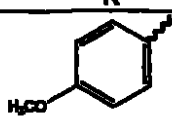
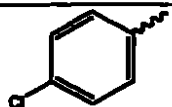
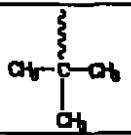
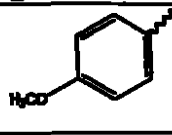
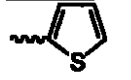
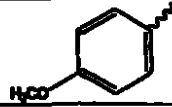
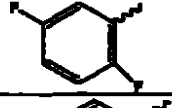
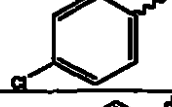
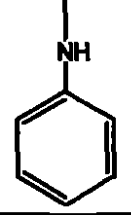
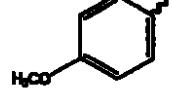
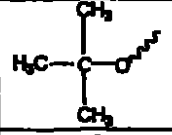
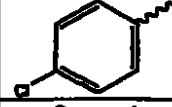
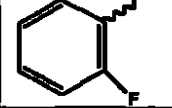
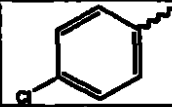
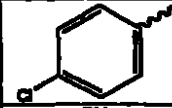
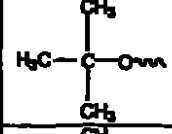
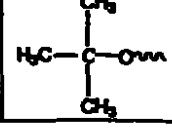
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
AQ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AR	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AS	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AT	N(CH ₃) ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AU	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AV	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AX	CH ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AY	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl		CB
AZ	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
BA	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BB	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BC	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BD	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

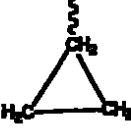
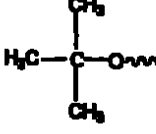
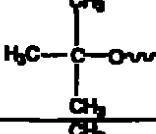
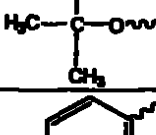
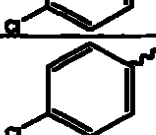
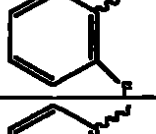
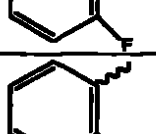
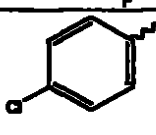
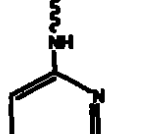
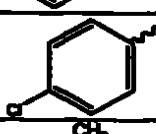
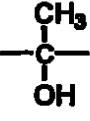
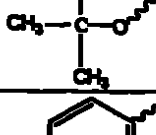
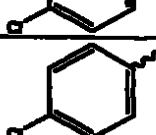
34
00037

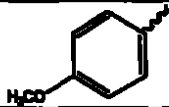
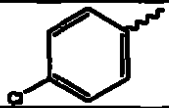
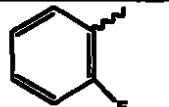
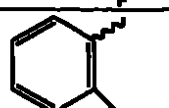
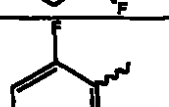
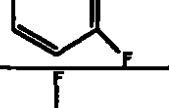
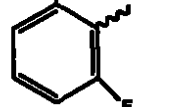
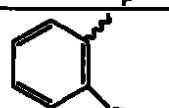
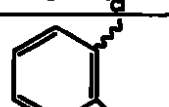
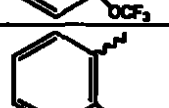
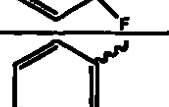
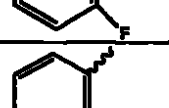
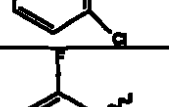
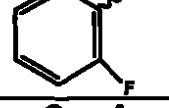
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
BG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BJ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BN	CF ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BO	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BP	NHC ₃ H ₇	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BR	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BS	CH ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BT	CH ₃	CH ₃	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BU	CH ₃	H	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BV	CH ₃	CH ₃	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BX	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BY	CH ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BZ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
CA	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB

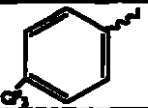
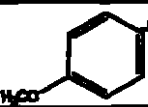
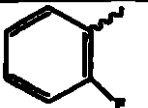
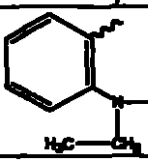
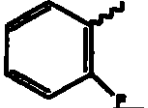
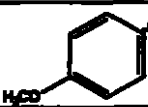
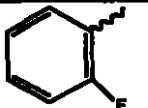
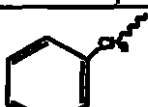
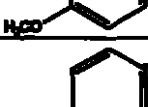
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
CB	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
CC	CF ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	C=O	CB
CD	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
CE	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
CF	-CH(CH ₃) ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CG	NH ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CH	C ₂ H ₅	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CI	-CHCF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CJ		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CK		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CL		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CM		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CN	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB

35
00035

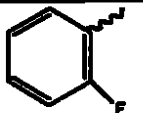
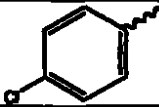
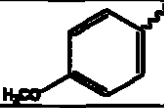
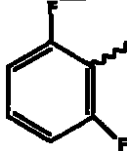
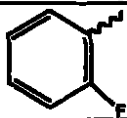
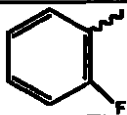
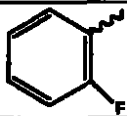
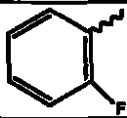
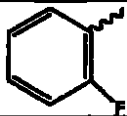
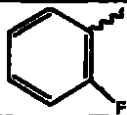
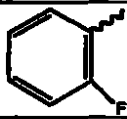
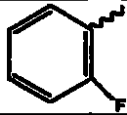
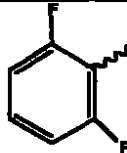
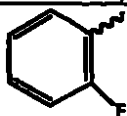
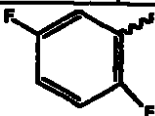
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
CO		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CP	C ₆ H ₇	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CQ		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CR		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CS	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	C=O	CB
CT	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CU		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CV	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OH	C=O	CB
CW	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
CX	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
CZ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₂ H	C=O	CB
DA	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₂ H	SO ₂	CB
DC	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	SO ₂	CB
DD	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	C=O	CB

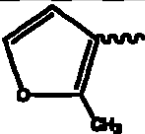
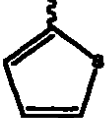
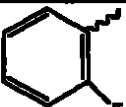
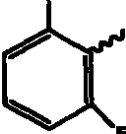
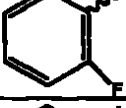
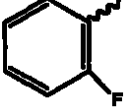
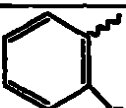
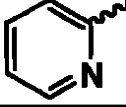
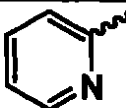
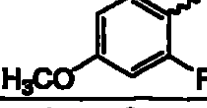
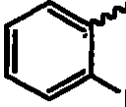
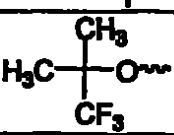
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
DE		H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	C=O	CB
DF	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DG	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DH	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DI	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DJ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DK	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DL	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DM	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂		Cl	C=O	CB
DN	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	C=O	CB
DP	CF ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	SO ₂	C=CH ₂	Cl	C=O	CB
DQ	CH ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DR	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	NH	Cl	SO ₂	CB
DS	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	O	Cl	C=O	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
DU	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
DV	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
DW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DX	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DY	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DZ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
EA	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
EC	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
ED	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
EE	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EI	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EJ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

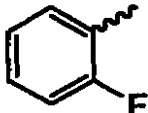
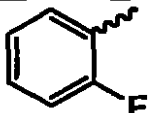
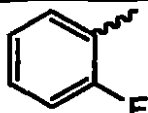
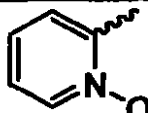
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
EK	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EL	CH ₃	H	H		H	H	CH ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
EN	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
EP	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EU	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EV	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
EW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	H	C=O	CB
EX	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	H	C=O	CB
EY	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	Cl	C=O	CB
EZ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
FA	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	NHSO ₂	H	C=O	CB
FB	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	NHCO	H	C=O	CB
FC	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
FD	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
FE	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

37
000/3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
FF	CH ₃	H	H		H	CH ₃	$\begin{smallmatrix} \text{C=NO} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
FG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	$\begin{smallmatrix} \text{C(CH}_3\text{)} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
FH	CF ₃	H	H		H	H	C=O	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
FI	CH ₃	H	H		H	H	O	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
FJ	*R ¹ , Y, Z and R ² combine to form morpholinyl	*	H		-	$\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{ } \end{smallmatrix}$	S	SO ₂	Cl	*	*
FK	H	CH ₃	H		-	$\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{ } \end{smallmatrix}$	S=O	SO ₂	Cl	CB	CB
FL	H	CH ₃	H		-	$\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{ } \end{smallmatrix}$	SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FM	*R ¹ , Y, Z and R ² combine to form morpholinyl	*	H		-	$\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{ } \end{smallmatrix}$	SO ₂	SO ₂	Cl	*	*
FN	CH ₃	CH ₃	H		-	$\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{ } \end{smallmatrix}$	S	SO ₂	Cl	CB	CB
FO	H	H	H		-	$\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{ } \end{smallmatrix}$	S	SO ₂	Cl	CB	CB
FP	CH ₃	CH ₃	H		-	$\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{ } \end{smallmatrix}$	SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FQ	H	H	H		-	$\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{ } \end{smallmatrix}$	SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FR	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FS	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FT	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
FU	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	C=O	CB
FV	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FW	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FX	CF ₃	H	H	~~~~CH ₃	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	C=O	CB
FY	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FZ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
GA	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
GD		H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
GF	NHC ₂ H ₅	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
GG	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
GH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
GI	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
GJ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
GK	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	SO ₂	CB

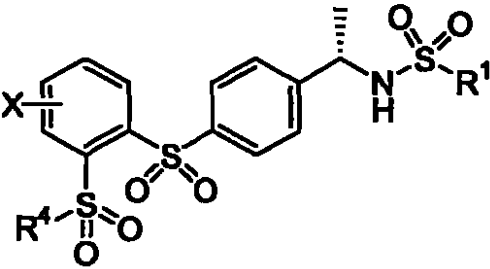
0004/38

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
GL	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
GM	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH(CH ₃) ₂	SO ₂	CB
GN	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂		SO ₂	CB
GO	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB

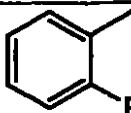
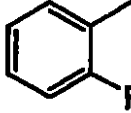
CB is a covalent bond
- means that the substituent is not present

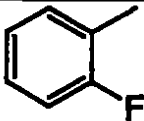
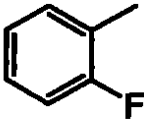
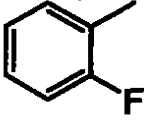
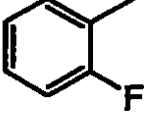
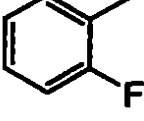
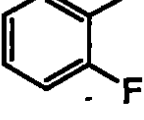
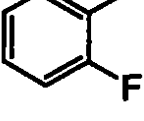
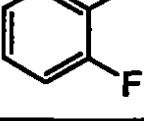
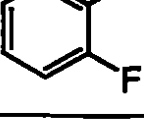
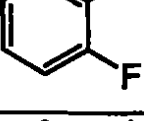
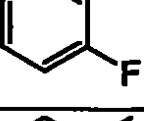
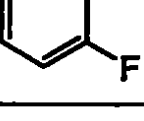
5

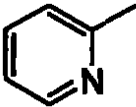
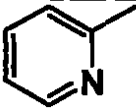
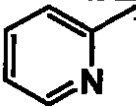
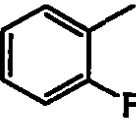
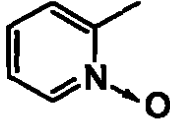
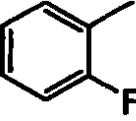
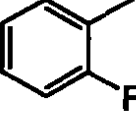
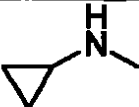
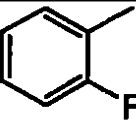
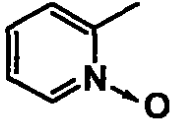
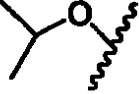
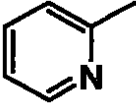
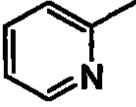
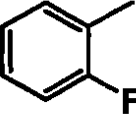
In a preferred embodiment, there are disclosed compounds of the formula

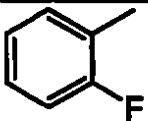
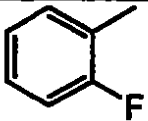
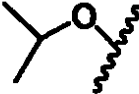
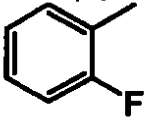
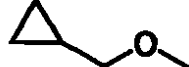
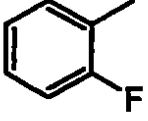
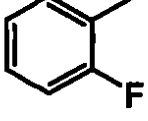
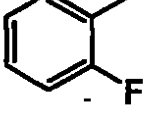
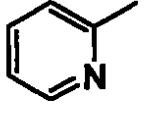
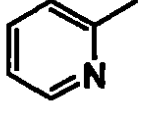


10 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or of said prodrug; wherein X, R¹ and R⁴ are as shown in the table below:

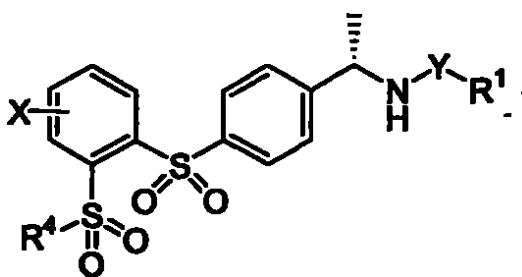
Example	X	R ¹	R ⁴
A	OCH ₃	CH ₃	
C	OCF ₂ H	CH ₃	

Example	X	R ¹	R ⁴
G	CH ₃	CH ₃	
L	Cl	CH ₃	
R	CF ₃	CF ₃	
S	Cl	CF ₃	
AB	CF ₃	CH ₃	
AT	Cl	N(CH ₃) ₂	
BA	OCF ₃	CH ₃	
BD	OCF ₃	CF ₃	
BZ	CH ₃	CF ₃	
CD	Cl	CH ₃	
FS	H	CH ₃	
FY	H	CF ₃	

Example	X	R ¹	R ⁴
GG	Cl	CF ₃	
GH	CF ₃	CF ₃	
XXIX		CF ₃	
XXX		CF ₃	
XXXI		CF ₃	
XXXII	CN	CF ₃	
XXXIII	NH ₂	CF ₃	
XXXIV		CF ₃	
XXXVI	Cl	CF ₃	
XXXVII		CF ₃	
XXXVIII	CN	CF ₃	
XXXIX	-CONH ₂	CF ₃	

Example	X	R ¹	R ⁴
XXXX	-OCH ₃	CF ₃	
XXXXI	-OH	CF ₃	
XXXXII		CF ₃	
XXXXIII		CF ₃	
XXXXIV	H ₃ C-CH ₂ -O-	CF ₃	
XXXXV	H ₃ C-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	CF ₃	
XXXXXV	OCH ₃	CF ₃	
XXXXXVI		CH ₃	

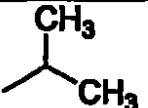
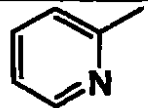
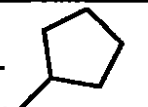
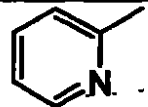
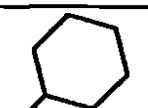
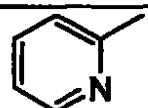
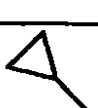
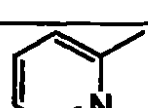
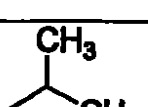
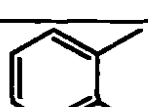
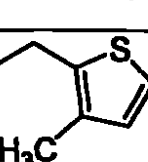
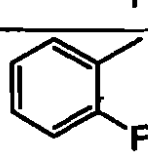
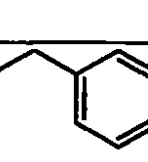
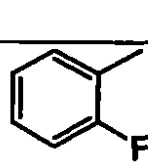
In another preferred embodiment, there are disclosed compounds of the formula ,



5

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or of said prodrug; wherein X, Y-R¹ and R⁴ are as shown in the table below:

00043

Example	X	Y-R ¹	R ⁴
XXXXVI			
XXXXVII			
XXXXVIII			
XXXXXIX			
XXXXXXI	-OCH ₃		
XXXXXXII	-OCH ₃		
XXXXXXIII	-OCH ₃		

Compound A : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.54 (d, J = 6.9Hz 3H), 2.67 (s, 3H), 4.72 (q, J = 5Hz 1H), 4.86 (br. d, J = 5Hz, 1H, NH), 7.08-8.42 (m, 11H).

- 5 Compound C : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.51 (d, J = 7.2Hz 3H), 2.67 (s, 3H), 4.702 (q, J = 6.8Hz 1H), 5.05 (br. d, J = 6.4Hz, 1H, NH), 6.71 (t, J = 71.6 Hz, CF₂H) 7.07-8.47 (m, 11H).

- 10 Compound G : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.43-8.41 (m, 1H), 8.36 (d, 8Hz, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 7 Hz, 3H).

- 15 Compound L : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.61-5.97 (m, 2H), 8.40 (d, 8 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.96 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.52 (d, 8

Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.56 (d, 7Hz, 3H).

5 Compound R : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.89-8.87 (m, 1H), 8.58 (d, 8Hz, 1H), 8.32-8.25 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.62 (d, 8 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.63 (d, 7 Hz, 3H).

10 Compound S : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.61-8.59 (m, 1H), 8.39 (d, 8 Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.99 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.49 (d, 8Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 1.65 (d, 6 Hz, 1H).

15 Compound AB : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.88-8.86 (m, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.30-8.29 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.54 (d, 7Hz, 3H).

20 Compound AT : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.51 (br s 1H), 8.39 (d, 8 Hz, 2H), 7.99 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.49 (d, 8 Hz), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.50 (d, 7 Hz, 3H).

Compound BA : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz 3H), 2.7 (s, 3H), 4.72 (q, $J = 5.5$ Hz 1H), 5.05 (br. d, $J = 5$ Hz, 1H, NH), 7.1 -8.55 (m, 11H).

25 Compound BD : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.51 (d, 9 Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.51 (d, 8 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.64 (d, 7 Hz, 3H).

30 Compound BZ : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.43 (br s, 1H), 8.32 (d, 8 Hz, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.94 (d, 8 Hz, 2H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 1H), 5.72 (d, 8 Hz, 1H), 4.86-4.70 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.60 (d, 7 Hz, 3H).

35 Compound CD : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.82-8.78 (m, 1H), 8.23 (d, 7 Hz, 2H), 8.21-8.07 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.55 (d, 7 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.8-4.7 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.55 (d, 7 Hz, 2H).

40 Compound FS : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.66-8.62 (m, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.56 (d, 7 Hz, 3H).

45 Compound FY : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.66-8.63 (m, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.01 (d, 8 Hz, 2H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.56 (d, 8 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 5.18 (d, 6 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.66 (d, 7 Hz, 3H).

Compound GG : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.88 (d, 1.2 Hz, 1H), 8.51-8.56 (m, 2H), 8.31 (dd, 8 Hz, 1H, 1H), 8.18 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8.08-7.96 (m, 3H), 7.62-7.48 (m, 3H), 5.51 (d, 9 Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 1.62 (d, 7 Hz, 3H).

5 Compound GH : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.63 (d, 2 Hz), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.07-7.98 (m, 3H), 8.35 (dd, 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 5.34 (d, 8 Hz, 1H), 4.9-4.8 (m, 1H), 1.64 (d, 6 Hz, 3H).

10 Compound GQ/XXIX, : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.32-8.21 (m, 3H), 8.02-7.92 (m, 4H), 5.42 (d, 9 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 4H), 5.42 (d, 1H, 9 Hz), 4.84-4.78 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.60 (d, 7Hz, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 1H).

15 Compound GR/XXX, : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.33-8.22 (m, 3H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.53-7.37 (m, 4H), 7.16-7.05 (m, 1H), 5.160 (d, 9 Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.65 (d, 7 Hz, 3H), 1.28-1.20 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H).

20 Compound GS/XXXI, : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.38-8.29 (m, 2H), 8.17 (d, 8 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.56-7.36 (m, 5H), 6.11 (d, 8 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.57 (d, 7Hz, 3H), 1.21-1.12 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H).

25 Compound GW/XXXVI, : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.19 (d, 7.8 Hz, 1H), 8.27-8.42 (m, 4H), 8.13 (dd, 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.59 (d, 8.4 Hz, 2H), 4.80 (m, 1H), 1.44 (d, 6.9 Hz, 3H).

30 Compound HO/XXXXXV, : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (d, 3.9 Hz, 1H), 8.31-8.22 (m, 2H), 8.124 (d, 2.7 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.92 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.92 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.8 (d, NH, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.58 (d, 7.2 Hz, 3H).

35 Compound HP/XXXXXVI, : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.31-8.23 (m, 3H), 8.02-7.90 (m, 4H), 4.87-4.78 (d, 7 Hz, 1H), 4.69 (m, 1 H), 2.66 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.51 (d, 7 Hz, 3H), 1.27-1.17 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H).

The compounds of the present invention exhibit anti-inflammatory and/or immunomodulatory activity and are useful in the treatment of various medical

40 conditions including, e.g., rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, glaucoma, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, psoriasis, allergy, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract such as Crohn's disease, and respiratory tract disorders such as reversible airway obstruction, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

- 38 -

and bronchitis. This utility is manifested as demonstrated by activity in the following assay.

Potential cannabinoid receptor ligands were screened for the ability to compete with [³H] CP-55,940 for binding to recombinant cannabinoid receptors. Test compounds were serially diluted in Diluent Buffer (50 mM Tris pH 7.1; 1 mM EDTA, 3 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 10% DMSO, 0.36% methyl cellulose (Sigma M-6385)) from stocks prepared in 100% DMSO. Aliquots (10 ul) were transferred into 96-well microtiter plates. Membrane preparations of recombinant human cannabinoid CB2 receptor (Receptor Biology #RB-HCB2) or recombinant human cannabinoid CB1 receptor (Receptor Biology #RB-HCB1) were diluted to 0.3 mg/ml in Binding Buffer (50 mM Tris pH 7.2, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl₂, 0.1% BSA). Aliquots (50 ul) were added to each well of the microtiter plate. The binding reactions were initiated by addition of [³H] CP-55,940 (New England Nuclear # NET 1051; specific activity =180 Ci/mmol) to each well of the microtiter plate. Each 100 ul reaction mixture contained 0.48 nM [³H] CP-55,940, 15 ug membrane protein in binding buffer containing 1% DMSO and 0.036 % methyl cellulose. Following incubation for 2 hours at room temperature, the reactions were filtered through 0.5% polyethylenimine-coated GF/C filter plates (UniFilter-96, Packard) with a TomTec Mark 3U Harvester (Hamden, CT). The filter plate was washed 5 times with binding buffer, rotated 180°, then re-washed 5 times with binding buffer. Bound radioactivity was quantitated following addition of 30 ul of Packard Microscint 20 scintillant in a Packard TopCount NXT microplate scintillation counter. Non-linear regression analysis of the resulting data was performed using Prism 2.0b (GraphPad, San Diego, CA).

Cannabinoid receptor ligands according to the present invention have anti-inflammatory activity and/or immunomodulatory activity and are useful in the treatment of various medical conditions including, e.g., cutaneous T cell lymphoma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, glaucoma, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, myocardial infarction, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, hepatitis, glomerulonephritis, cryptogenic fibrosing aveolitis, psoriasis, atopic dermatitis, vasculitis, allergy, seasonal allergic rhinitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, reversible airway obstruction, adult respiratory distress syndrome, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or

42
000/

bronchitis. It is contemplated that a compound of this invention may be useful in treating more than one of the diseases listed.

Additionally, a compound of the present invention may be co-administered or used in combination with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDS) such as methotrexate, azathioprine, leflunomide, pencillamine, gold salts, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide and other similar drugs. They may also be co-administered with or used in combination with NSAIDs such as piroxicam, naproxen, indomethacin, ibuprofen and the like; COX-2 selective inhibitors such as Vioxx® and Celebrex®; COX-1 inhibitors such as Feldene; immunosuppressives such as steroids, cyclosporine, Tacrolimus, rapamycin and the like; biological response modifiers (BRMs) such as Enbrel, Remicade, IL-1 antagonists, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, anti-adhesion molecules and the like; and other anti-inflammatory agents such as p38 kinase inhibitors, PDE4 inhibitors, TACE inhibitors, chemokine receptor antagonists, Thalidomide and other small molecule inhibitors of pro-inflammatory cytokine production. Other drugs that the compounds of the invention may be co-administered or used in combination with include Anaprox, Arava, Arthrotec, Azulfidine, Aspirin, Cataflam, Celestone Soluspan, Clinoril, Cortone Acetate, Cuprimine, Daypro, Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid, Naprosyn, Gengraf, Hydrocortone, Imuran, Indocin, Lodine, Motrin, Myochrysine, Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis, Oruvail, Pediapred, Plaquenil, Prelone, Relafen, Solu-Medrol, Tolectin, Trilisate and Volataren. These include any formulation of the abovenamed drugs.

For the treatment of multiple sclerosis, the compounds of the invention may be co-administered or used in combination with Avonex, Betaseron and Copaxone.

For combination treatment with more than one active agent, where the active agents are in separate dosage formulations, the active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of the other agent.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of formula I can be administered in any conventional dosage form known to those skilled in the art. Pharmaceutical compositions containing the compounds of formula I can be prepared using conventional pharmaceutically acceptable excipients and additives and conventional techniques. Such

pharmaceutically acceptable excipients and additives include non-toxic compatible fillers, binders, disintegrants, buffers, preservatives, anti-oxidants, lubricants, flavorings, thickeners, coloring agents, emulsifiers and the like. All routes of administration are contemplated including, but not limited to, parenteral, transdermal, subcutaneous, intramuscular, sublingual, inhalation, rectal and topical.

Thus, appropriate unit forms of administration include oral forms such as tablets, capsules, powders, cachets, granules and solutions or suspensions, sublingual and buccal forms of administration, aerosols, implants, subcutaneous, intramuscular, intravenous, intranasal, intraocular or rectal forms of administration.

When a solid composition is prepared in the form of tablets, e.g., a wetting agent such as sodium lauryl sulfate can be added to micronized or non-micronized compounds of formula I and mixed with a pharmaceutical vehicle such as silica, gelatin starch, lactose, magnesium stearate, talc, gum arabic or the like. The tablets can be coated with sucrose, various polymers, or other appropriate substances.

Tablets can be treated so as to have a prolonged or delayed activity and so as to release a predetermined amount of active principle continuously or at predetermined intervals, e.g., by using ionic resins and the like.

A preparation in the form of gelatin capsules may be obtained, e.g., by mixing the active principle with a diluent, such as a glycol or a glycerol ester, and incorporating the resulting mixture into soft or hard gelatin capsules.

A preparation in the form of a syrup or elixir can contain the active principle together, e.g., with a sweetener, methylparaben and propylparaben as antiseptics, flavoring agents and an appropriate color.

Water-dispersible powders or granules can contain the active principle mixed, e.g., with dispersants, wetting agents or suspending agents, such as polyvinylpyrrolidone, as well as with sweeteners and/or other flavoring agents.

Rectal administration may be provided by using suppositories which may be prepared, e.g., with binders melting at the rectal temperature, for example cocoa butter or polyethylene glycols.

Parenteral, intranasal or intraocular administration may be provided by using, e.g., aqueous suspensions, isotonic saline solutions or sterile and injectable solutions containing pharmacologically compatible dispersants and/or solubilizers, for example, propylene glycol or polyethylene glycol.

Thus, to prepare an aqueous solution for intravenous injection, it is possible to use a co-solvent, e.g., an alcohol such as ethanol or a glycol such as polyethylene glycol or propylene glycol, and a hydrophilic surfactant such as Tween® 80. An oily solution injectable intramuscularly can be prepared, e.g., by solubilizing the active principle with a triglyceride or a glycerol ester.

Topical administration can be provided by using, e.g., creams, ointments or gels.

Transdermal administration can be provided by using patches in the form of a multilaminate, or with a reservoir, containing the active principle and an appropriate solvent.

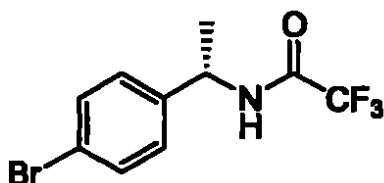
Administration by inhalation can be provided by using, e.g., an aerosol containing sorbitan trioleate or oleic acid, for example, together with trichlorofluoromethane, dichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane or any other biologically compatible propellant gas; it is also possible to use a system containing the active principle, by itself or associated with an excipient, in powder form.

The active principle can also be formulated as microcapsules or microspheres, e.g., liposomes, optionally with one or more carriers or additives.

Implants are among the prolonged release forms which can be used in the case of chronic treatments. They can be prepared in the form of an oily suspension or in the form of a suspension of microspheres in an isotonic medium.

The daily dose of a compound of formula I for treatment of a disease or condition cited above is about 0.001 to about 100 mg/kg of body weight per day, preferably about 0.001 to about 10 mg/kg. For an average body weight of 70 kg, the dosage level is therefore from about 0.1 to about 700 mg of drug per day, given in a single dose or 2-4 divided doses. The exact dose, however, is determined by the attending clinician and is dependent on the potency of the compound administered, the age, weight, condition and response of the patient.

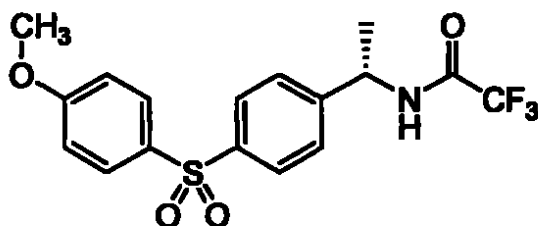
- 42 -

EXAMPLE I

5

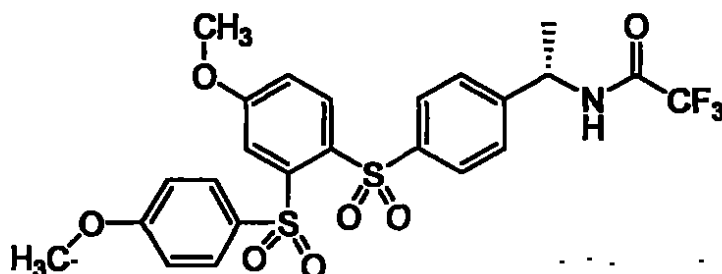
Compound 1

Compound 1. TFAA (67 mL, 0.474 mol) was dissolved in CH_2Cl_2 (300 mL) and cooled in an ice water bath. A solution of (S)- α -methylbenzylamine (56.4 g, 0.465 mol) dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) was added and the ice bath was removed. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was cooled in an ice bath and MsOH (80 mL, 1.23 mol) was added followed by DBDMH (65 g, 0.227 mol). The reaction mixture was left stirring overnight at rt then quenched with 1M aq NaHSO_3 . The organic layer was washed with water and brine, dried with MgSO_4 , and concentrated to give 130 g of white solid. The crude product was recrystallized from Et_2O and hexanes giving 46 g (32%) of intermediate Compound 1 as a solid.



Compound 2

Compound 2. In a flame dried flask under N_2 blanket, Compound 1 (12.35 g, 41.2 mmol) was dissolved in dry THF (165 mL) and cooled to -78°C . Methyl lithium (1.4 M in Et_2O , 30 mL, 42 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 5 min. $n\text{-BuLi}$ (1.6 M in hexanes, 26 mL, 42 mmol) was added followed after 10 min by p-methoxybenzenesulfonyl fluoride (8.64 g, 45.4 mmol) which was prepared by standard methods. The cold bath was removed after 10 min and the reaction mixture was allowed to warm to rt over 45 min then quenched with pH 7 sodium phosphate buffer (1 M, 100 mL, 100 mmol). The reaction mixture was extracted with EtOAc and the resulting organic layer was washed with brine and dried with MgSO_4 . After evaporation of the solvent, the crude product was purified by sgc (20%-50% EtOAc/hexanes gradient) to give 10.39 g (85%) of Compound 2 as a solid.

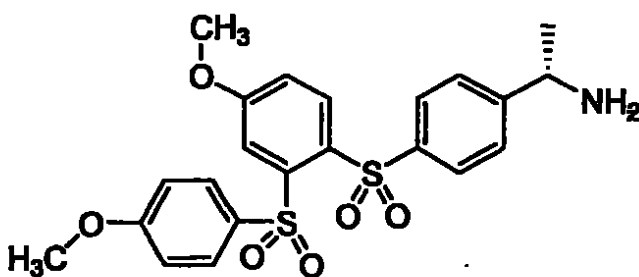
49
000/..

5

Compound 3

Compound 3. In a flame dried flask under N₂ blanket, Compound 2 (11.09 g, 28.6 mmol) was dissolved in anhyd THF (100 mL) and cooled to -78°C. A solution of n-BuLi (2.5 M in hexanes, 24 mL, 60 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 40 min. Bis-4-methoxyphenyl disulfide (8.76 g / 31.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 40 min then between -15 °C and -30 °C for 5 h then quenched with pH 7.0 sodium phosphate buffer (1.0 M, 120 mL). The reaction mixture was partitioned between EtOAc and water. The aqueous layer was extracted with additional EtOAc. The combined organic layer was washed with aq Na₂CO₃ and brine, then dried with MgSO₄ and concentrated to dryness. The crude product (13.8 g yellow foam) was dissolved in CH₂Cl₂ (120 mL) and cooled to 0°C. MCPBA (18.5 g, ca 107 mmol) was added, followed by additional CH₂Cl₂ (40 mL). The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at rt for overnight. Aqueous NaHCO₃ (200 mL) and CH₂Cl₂ were added and the layers were separated. The organic layer was washed with aq NaHSO₃, NaHCO₃, H₂O, and brine then dried with MgSO₄. The crude product was purified by sgc (30% to 50% EtOAc/hexanes gradient) to give 7.21 g (45%) of Compound 3.

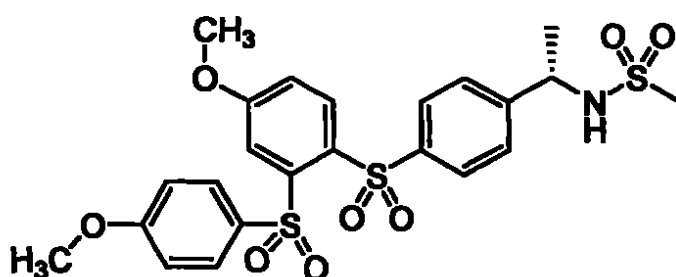
25



Compound 4

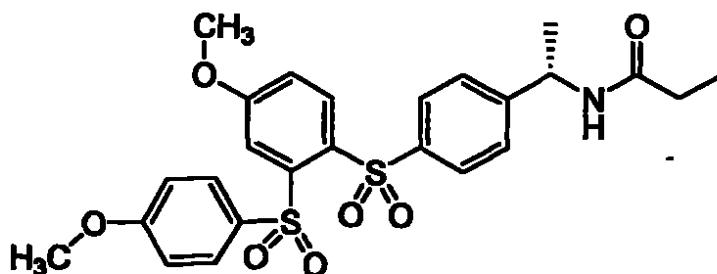
- 44 -

Compound 4. Compound 3 (4.47 g, 8.02 mmol) was dissolved in p-dioxane (16 mL) and cooled to 0 °C. LiOH (1.0 M aq, 10 mL, 10 mmol) was added and the ice bath was removed. The reaction mixture was stirred at rt for 6 h then concentrated. CH₂Cl₂ (100 mL) and NaOH (1.0 M aq, 10 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ and the combined organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by sgc (2%-10% MeOH (NH₃)/CH₂Cl₂ gradient mobile phase) to give 3.23 g (87%) of Compound 4.



Compound I

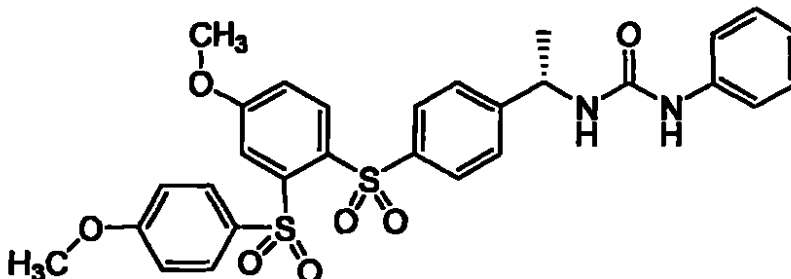
Compound I. Compound 4 (3.08 g, 6.67 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (33 mL) and triethylamine (1.40 mL, 10.0 mmol) then cooled to 0 °C. MsCl (569 µL, 7.34 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and 15 min. Citric acid (0.5 M, 40 mL) and additional CH₂Cl₂ were added and the layers were separated. The organic layer was washed with citric acid, NaHCO₃, and brine then dried with MgSO₄. The solvent was evaporated and the crude product was purified by sgc (40%-70% EtOAc/hexanes gradient) to give 3.44 g (96%) of Compound I as a solid.



Compound II

45
0004/

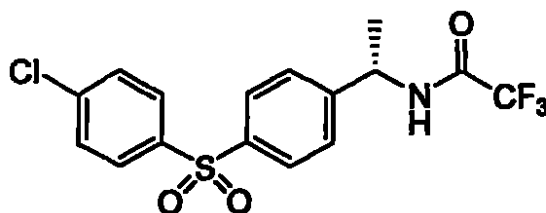
Compound II. Compound 4 (27.5 mg, 0.0595 mmol) was dissolved in methylene chloride (226 μ L) and DIPEA (12 μ L). A solution of propionyl chloride dissolved in 1,2-dichloroethane (1 M, 75 μ L, 0.075 mmol) was added and the reaction mixture was shaken at room temperature overnight. Tris(2-aminoethyl)amine polystyrene (4.1 mmol N/g, ca 60 mg) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was shaken for an additional hour at rt. The crude product was concentrated, then dissolved in EtOAc and filtered through a silica-gel SepPak (Waters Corp.). The resulting filtrate was concentrated to give 9 mg (29%) of Compound II.



Compound III

Compound III. Compound 4 (25 mg, 0.054 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (270 μ L). A solution of phenyl isocyanate dissolved in toluene (1.0 M, 65 mL, 0.065 mmol) was added and the reaction mixture was shaken at rt overnight. Tris(2-aminoethyl) amine polystyrene (4.1 mmol N/g, ca 60 mg) was added to the reaction mixture and the reaction mixture was shaken for an additional 40 min at rt. EtOAc was added and the reaction mixture was filtered through a silica gel SepPak (Waters Corp.). The resulting filtrate was concentrated to give 18 mg (57%) of Compound III.

EXAMPLE II



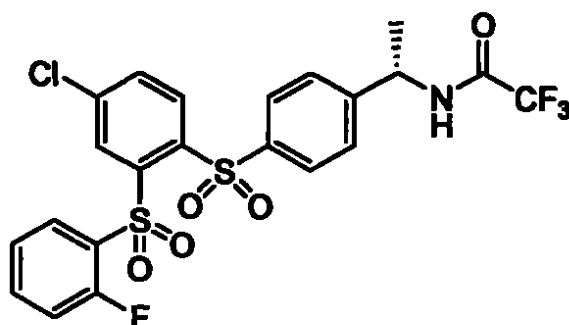
Compound 5

Compound 5. In a 3-necked flame-dried flask under N_2 blanket Compound 1 (40.0 g, 134 mmol) was dissolved in anhyd THF (535 mL) and cooled to -75°C

- 46 -

(internal temperature). A solution of methylolithium (1.4 M in diethyl ether, 105 mL, 147 mmol) was added at a rate that kept the internal temperature below -60 °C. The reaction was stirred for 15 min and a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 62 mL, 155 mmol) was added at a rate that maintained the internal temperature of the reaction below -65 °C. The reaction mixture was stirred for 40 min. and a solution of bis(4-chlorophenyl) disulfide (42 g, 146 mmol) dissolved in anhyd THF (90 mL) was added via addition funnel over 1 h. The reaction mixture was stirred for 3 h then quenched with HCl (1 M aqueous, 200 mL, 200 mmol). EtOAc (500 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with 500 mL EtOAc, and the combined organic layer was washed with 1 M aq KOH, water, and brine. After drying with MgSO₄, the solvent was evaporated to give 54.1 g of a solid. The crude product (52.3 g) was dissolved in CH₂Cl₂ (750 mL) and cooled to 2 °C (internal temp).

MCPBA (60%, 184 g) was added in portions over 1 hr and 20 min keeping the internal temperature below 15 °C. The reaction mixture was stirred an additional 2 h. NaOH (1 M aq, 500 mL) and CH₂Cl₂ were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with an additional 300 mL of CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with 1M aqueous NaOH, water, and brine, then dried with MgSO₄. After evaporation of the solvent, a solid (65 g) was obtained. The crude product was partially purified by trituration from Et₂O/hexanes to give 33.3 g of a solid which was subsequently purified via sgc (20%-25% EtOAc/hexanes) to give 30 g (57%) of Compound 5 as a solid.



25

Compound 6

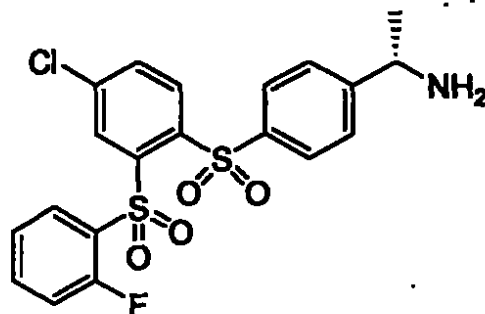
Compound 6. In a flame dried 3-necked flask under N₂ blanket Compound 5 (44 g, 112 mmol) was dissolved in anhyd THF (450 mL) and cooled in a dry ice/IPA bath. A solution of *n*-butyl lithium (2.5 M in hexanes, 92 mL, 230 mmol) was added at a rate that maintained the internal reaction temperature below -60 °C, and the reaction mixture was stirred for 1 h. A solution of 2-fluorobenzenesulfonyl fluoride (22.3 g, 125 mmol) dissolved in anhyd THF (20 mL) was added and the reaction

30

46
0004/0

- 47 -

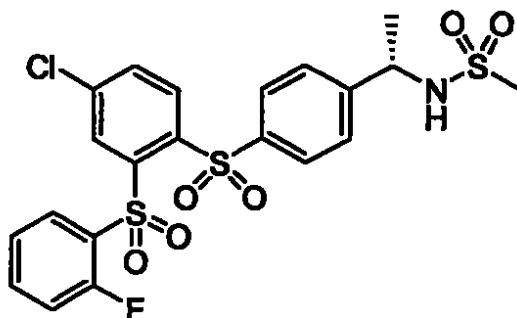
mixture was left stirring overnight and allowed to warm to rt. The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with saturated aq ammonium chloride (300 mL). EtOAc (600 mL) and brine (25 mL) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with water and brine, then dried with MgSO₄. The solvents were
5 evaporated giving a foam (62 g). The product was purified by sgc (20%-25% EtOAc/hexanes mobile phase) giving 9.1 g (15%) of Compound 6.



10

Compound 7

Compound 7. Compound 6 (6.77 g, 12.3 mmol) was dissolved in dioxane (15 mL) and cooled in an ice bath. Aqueous lithium hydroxide (1 M, 15 mL, 15 mmol) was added and the reaction mixture was left stirring overnight. The reaction mixture was
15 concentrated, then partitioned between CH₂Cl₂ and water. The aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ and the combined organic layer was dried with MgSO₄. Evaporation of the solvent afforded 5.66 g of a foam which was purified by sgc (10% MeOH (NH₃)/CH₂Cl₂) to give 4.27 g of Compound 7 (77%).



20

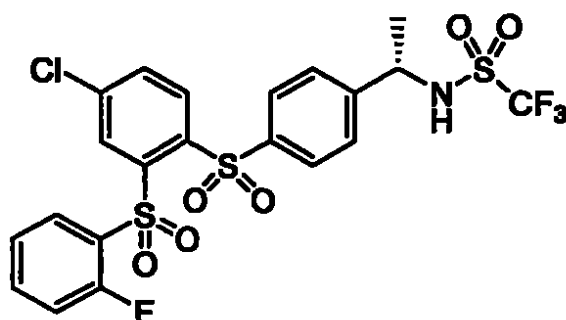
Compound IV

Compound IV. Compound 7 (2.66 g, 5.86 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (28
25 mL) and triethylamine (0.98 mL) and cooled to 0°C. MsCl (0.499 mL, 6.45 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 6 h. The reaction mixture was partitioned between water and CH₂Cl₂. The aqueous layer was extracted with

- 48 -

additional CH₂Cl₂ and the combined organic layer was dried with MgSO₄. Evaporation of the solvent afforded 3.0 g of a foam which was purified by sgc (40%-50% EtOAc/hexanes gradient) to give 2.77 g (89%) of Compound IV.

- 5 Compound IV : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.61-5.97 (m, 2H), 8.40 (d, 8 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.96 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.52 (d, 8 Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.56 (d, 7Hz, 3H).

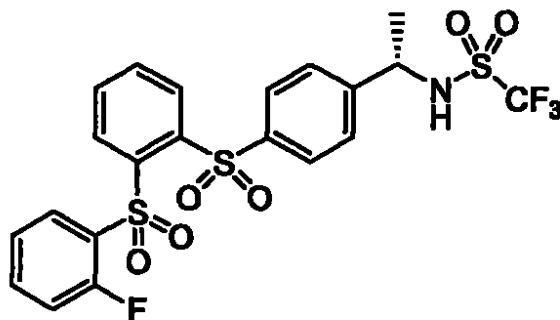


Compound V

- 15 Compound V. Compound 7 (26.1 g, 57.4 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (200mL) and triethylamine (20 mL) and cooled to -78°C. Triflic anhydride (10.45 mL, 62.1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h. The reaction was quenched with water and the layers were separated. The organic layer was washed with water and brine, then dried with MgSO₄. The solvent was evaporated to give 42 g of a foam. The crude product was purified *via* sgc (33%-50% EtOAc/hexanes gradient) to give 29.7 g (88%) of Compound V.
- 20

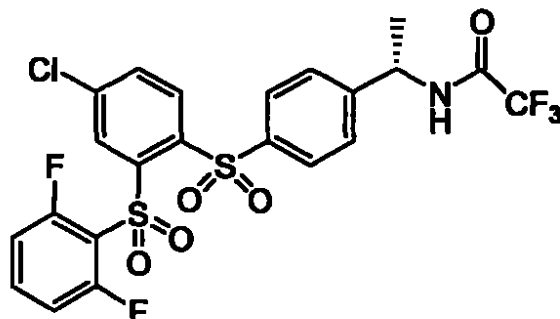
Compound V : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.61-8.59 (m, 1H), 8.39 (d, 8 Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.99 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.49 (d, 8Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 1.65 (d, 6 Hz, 1H).

25

47
00039

Compound VI

5 **Compound VI.** Compound V (300 mg, 0.512 mmol) was dissolved in methanol (60 mL). Sodium bicarbonate (720 mg, 8.57 mmol) and 5% palladium on carbon (480 mg) were added. The reaction mixture was shaken on a Parr apparatus under 52 psi of hydrogen gas overnight. The reaction mixture was filtered and the solvent was evaporated. The resulting material was partitioned between EtOAc and aq NaHCO₃.
10 The organic layer was dried with MgSO₄ and the solvents were evaporated. The crude product was purified *via* sgc (33% EtOAc/hexanes) to give 257 mg (91%) of Compound VI.

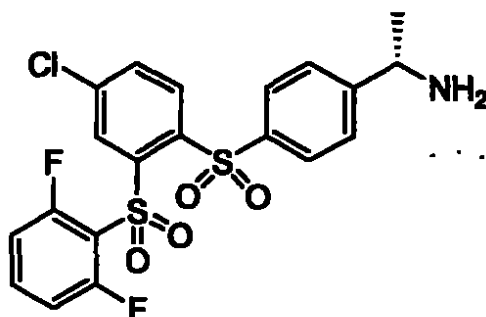
EXAMPLE III

Compound 8

15 **Compound 8.** In a flame dried 3-necked flask under N₂ blanket Compound 5
20 (35.7 g, 91 mmol) was dissolved in anhyd THF (360 mL) and cooled in a dry ice/IPA bath. A solution of n-BuLi (2.5 M in hexanes, 76 mL, 190 mmol) was added at a rate that maintained the internal temperature below -60 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h. A solution of 2,6-difluorobenzenesulfonyl fluoride (19.47 g, 99.28 mmol) dissolved in anhyd THF (60 mL) was added. The reaction mixture was stirred
25 for 2.5 h, then quenched with saturated aq NH₄Cl (400 mL). EtOAc (500 mL) was added and the layers were separated. The aq layer was extracted with EtOAc and the

- 50 -

combined organic layer was washed with brine and dried with MgSO_4 . The solvent was evaporated to give 60.7 g of an oil which was purified by sgc (15%-40% EtOAc/hexanes gradient) giving 14.4 g (28%) of Compound 8.

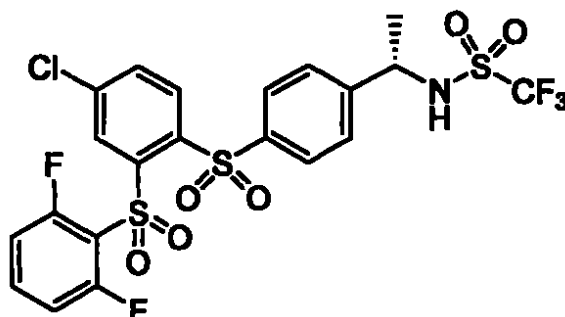


5

Compound 9

Compound 9. Compound 8 (21.1 g, 37.2 mmol) was dissolved in dioxane (47 mL) and aq lithium hydroxide (1.0 M, 41 mL, 41 mmol) was added. After 5.5 h, additional LiOH (20 mL) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 , and partitioned between CH_2Cl_2 and water. The aq layer was extracted with additional CH_2Cl_2 and the combined organic layer was dried with MgSO_4 . The solvents were evaporated to give 17.6 g of a foam and the crude product was purified by sgc (1%-3% MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2 gradient) to give 12.2 g (69%) of Compound 9.

15



20

Compound VII

Compound VII. Compound 9 (10.7 g, 22.6 mmol) was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 (90 mL) and triethylamine (8 mL) and cooled to -78°C . Triflic anhydride (3.80 mL, 22.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction was quenched with saturated aq NaHCO_3 and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was

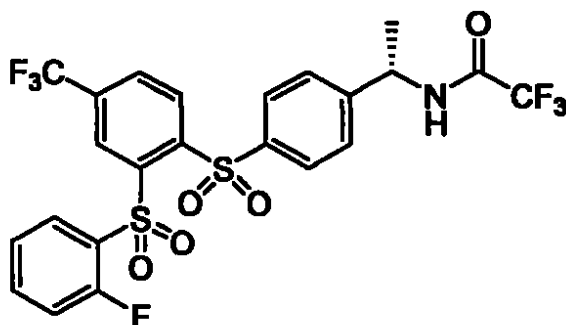
25

washed with brine and dried with MgSO_4 . The solvents were evaporated and the crude product was purified by sgc to give 9.88 g (73%) of Compound VII.

EXAMPLE IV

5

Compound 5. In a flame dried flask under N_2 blanket Compound 1 (39.2 g, 132 mmol) was dissolved in anhyd THF (1 L) and cooled in a dry ice/acetone bath. A solution of methyllithium (1.6 M in Et_2O , 82.7 mL, 132 mmol) was added followed by a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 53 mL, 133 mmol). The reaction mixture was stirred for 25 min and a solution of bis(4-trifluoromethylphenyl) disulfide (46.9 g, 132 mmol) dissolved in THF (200 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h then allowed to warm to rt overnight. The reaction was quenched with water and concentrated. The resulting mixture was diluted with EtOAc, washed with water, and dried with Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the crude product was purified via sgc (20% EtOAc/hexanes) to give 49.2 g (95%) of a solid. This material (49.2 g) was dissolved in CH_2Cl_2 (1.2 L) and cooled in an ice bath. MCPBA (60%, 90 g) was added in small portions. After 1 h, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at rt. The reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and 10% aqueous NaHCO_3 . The combined organic layer was washed with water and dried with Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the crude product was purified by sgc (25% EtOAc/hexanes) to give 46.3 g (85%) of Compound 5.



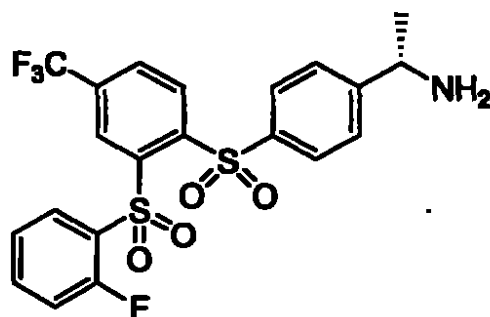
25

Compound 10

Compound 10. In a flame dried flask under N_2 blanket, Compound 5 (21.55 g, 50.7 mmol) was dissolved in anhyd THF (300 mL) and cooled in a dry ice/IPA bath. A solution of methyllithium (1.6 M in Et_2O , 32 mL, 51 mmol) was added, followed by *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 20.3 mL, 50.7 mmol) and the reaction mixture was stirred for

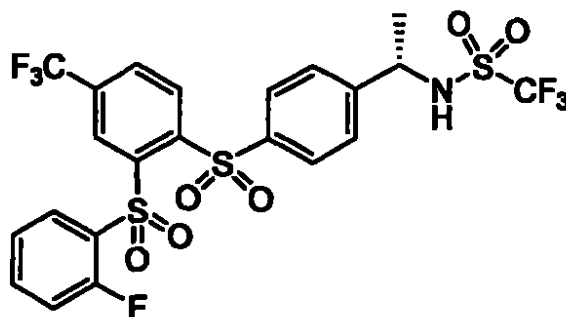
30

10 min. A solution of bis-(2-fluorophenyl) disulfide (14.2 g, 55.7 mmol) dissolved in THF was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at -78°C . The ice bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to rt and left stirring overnight. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and the solvents were evaporated. The crude product was purified via sgc (25% EtOAc/hexanes) to give 23.2 g of a solid. This material was dissolved in CH_2Cl_2 (400 mL) and cooled in an ice bath. MCPBA (60%, 30.3 g) was added in several portions and the reaction mixture was stirred for 1 h. The ice bath was removed and the reaction mixture was left stirring overnight. The reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and 5% aq Na_2CO_3 . The organic layer was washed with water and dried with Na_2SO_4 . The solvents were evaporated and the crude product was purified *via* sgc (25%EtOAc/hexanes) to give 10.84 g (44%) of Compound 10.



Compound 11

Compound 11. Compound 10 (11.88 g, 20.36 mmol) was dissolved in dioxane (200 mL) and aq lithium hydroxide (1.0 M, 400 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h then and partitioned between CH_2Cl_2 and water. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and concentrated to give 9.34 g (99%) of Compound 11.



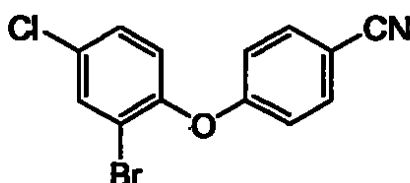
Compound VIII

Compound VIII. Compound 11 (0.63 g, 1.29 mmol) was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 (60mL) and triethylamine (0.27 mL) and cooled in an ice bath. Triflic

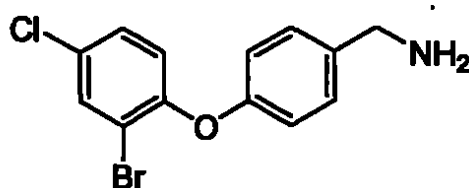
anhydride (0.55 g, 1.95 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. The ice bath was removed, and the reaction mixture was stirred an additional 3 h. The reaction was partitioned between water and CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with water and dried with Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the crude product was purified by sgc (20% EtOAc/hexanes) to give 0.53 g (66%) of Compound VIII.

Compound VIII : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.89-8.87 (m, 1H), 8.58 (d, 8Hz, 1H), 8.32-8.25 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.62 (d, 8 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.63 (d, 7 Hz, 3H).

EXAMPLE V



Potassium hydroxide (3.1 g, 55.2 mmol), 2-bromo-4-chlorophenol (9.52 g, 45.9 mmol), and 4-fluorobenzonitrile (5.73 g, 47.3 mmol) were added to DMA (25 mL) and the reaction mixture was stirred between 100 °C and 110 °C for one week. The reaction mixture was stirred at rt an additional two days. The solvents were partially removed on the rotary evaporator and the resulting mixture was partitioned between water and a 3:1 Et_2O /hexanes solution. The organic layer was washed with water and brine, then dried with MgSO_4 . The solvents were evaporated and the crude product was purified by sgc (20%-30% CH_2Cl_2 /hexanes) to give 11.96 g (81%) of an oil.

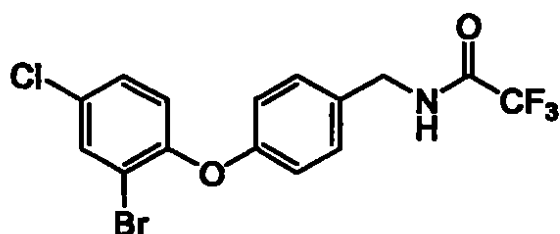


Compound 12

Compound 12. The product of the above step (5.90 g, 19.1 mmol) was placed under N_2 atmosphere and a solution of borane in THF (1.0 M, 21 mL, 21 mmol) was

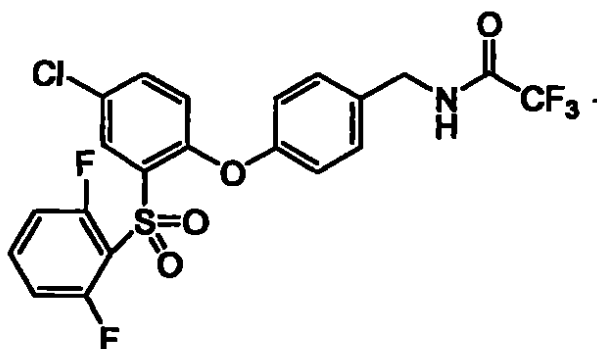
- 54 -

added causing an exotherm. Once the reaction mixture had returned to rt, it was heated to reflux and stirred at reflux overnight. Additional borane in THF (1.0 M, 20 mL, 20 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at reflux for an additional 26 h then allowed to cool to rt. Water (55 mL) was added and the reaction mixture was partially concentrated. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and aq NaOH (1.0 M). The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated to give 6.2 g of an oil. This material was dissolved in Et₂O and a solution of HCl in Et₂O was added causing Compound 12 (5.2 g, 78%) to precipitate as a solid.



Compound 13

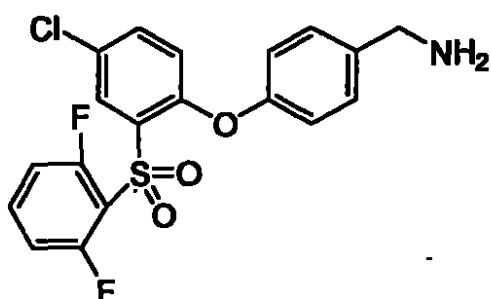
Compound 13. Compound 12 (5.13 g, 16.6 mmol) was suspended in a mixture of CH₂Cl₂ (40 mL) and triethylamine (7.5 mL). The mixture was cooled in an ice-water bath and TFAA (2.35 mL, 16.6 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h and 20 min and the ice bath was removed. The reaction mixture was stirred for an additional 1 h and 20 min at rt. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (100 mL) and washed with aq citric acid (0.5 M), saturated aq NaHCO₃, water, and brine, then dried with MgSO₄. The solvents were evaporated and the crude product (5.22 g) was purified via sgc (10%-20% EtOAc/hexanes gradient) to give Compound 13.



Compound 14

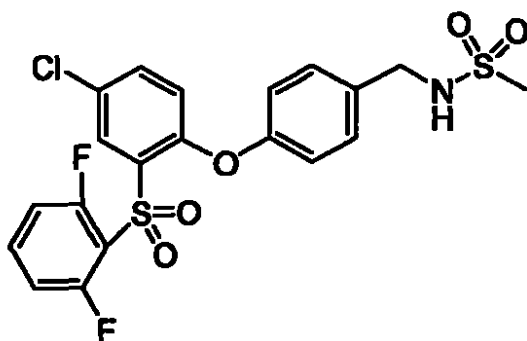
00053

Compound 14. In a flame dried flask under N₂ blanket, Compound 13 (1.00 g, 2.47 mmol) was dissolved in anhyd THF (13 mL) and cooled in a dry ice/IPA bath. Methyllithium (1.4 M in Et₂O, 2.3 mL, 3.22 mmol) was added, followed by n-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.3 mL, 3.25 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C. A solution of 2,6-difluorobenzenesulfonyl fluoride (1.10 g, 5.60 mmol) dissolved in THF was added and the reaction mixture was stirred for 4 h. The reaction mixture was quenched with pH 7 sodium phosphate buffer (1.0 M) and EtOAc was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with additional EtOAc. The combined organic layer was washed with brine and dried with MgSO₄. The solvents were evaporated and the crude product was purified via sgc (20%-33% EtOAc/hexanes) gradient to give 76 mg of Compound 14.



Compound 15

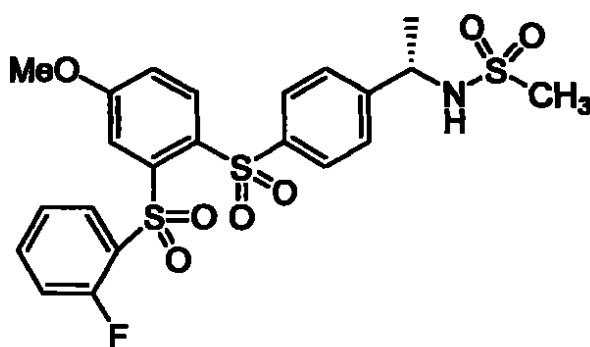
Compound 15. Compound 14 (59 mg, 0.12 mmol) was dissolved in 700 µL of dioxane and LiOH (1.0 M, 300 µL, 0.3 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 24 h then partitioned between CH₂Cl₂ and 1.0 M aq NaOH. The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified via PTLC (Merck- silica plates, 3% (MeOH/NH₃)/CH₂Cl₂) to give the desired Compound 15. (21 mg, 45%).



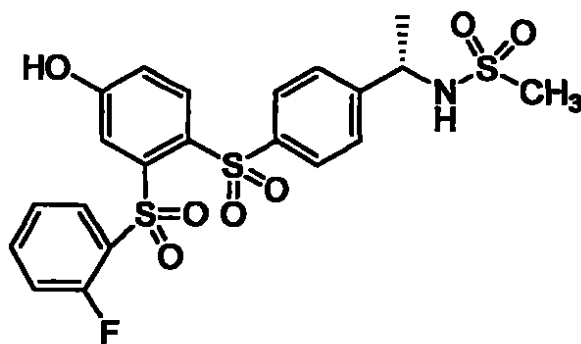
Compound IX

Compound IX. Compound 15 (17 mg, 0.042 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (166 μL) and DIPEA (20 μL). The flask was cooled in an ice/water bath and MsCl (12 μL , 0.15 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and 30 min. The resulting mixture was partitioned between water and CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with water and brine, then dried with MgSO_4 . The crude product was purified via PTLC (50 % EtOAc/hexanes) to give 10 mg (50%) Compound IX.

EXAMPLE VI



Compound 16



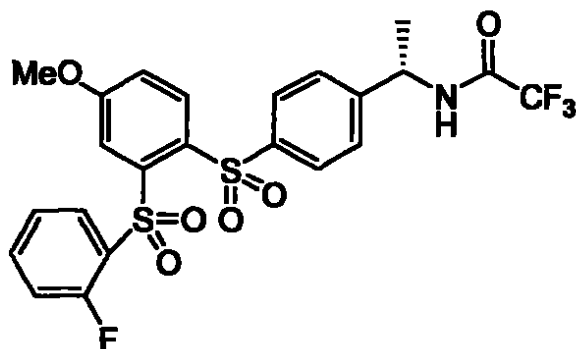
Compound X

Compound 16 (0.116 g, 0.22 mmoles) was dissolved in CH_2Cl_2 (4 mL) and cooled to 0 °C. BBr_3 solution (1.0 M in CH_2Cl_2 , 0.66 mL) was added and the ice bath was removed. The reaction mixture was stirred at rt for 48 h and then quenched with water at -78 °C. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and the resulting organic layer was washed with aqueous NaHCO_3 , H_2O (3 X 5 mL), and brine. The organics were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum to give 0.09 g of crude product. The product was isolated by PTLC (5% CH_3OH / CH_2Cl_2) to provide Compound X (0.01g, 8.8%).

5
00034

Compound 16 : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.54 (d, $J = 6.9\text{Hz}$ 3H), 2.67 (s, 3H), 4.72 (q, $J = 5\text{Hz}$ 1H), 4.86 (br. d, $J = 5\text{Hz}$, 1H, NH), 7.08-8.42 (m, 11H).

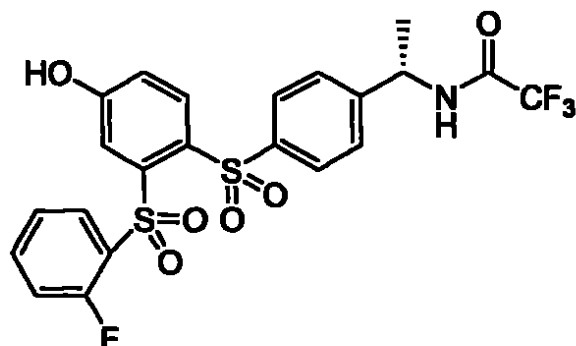
5

EXAMPLE VII

Compound 17

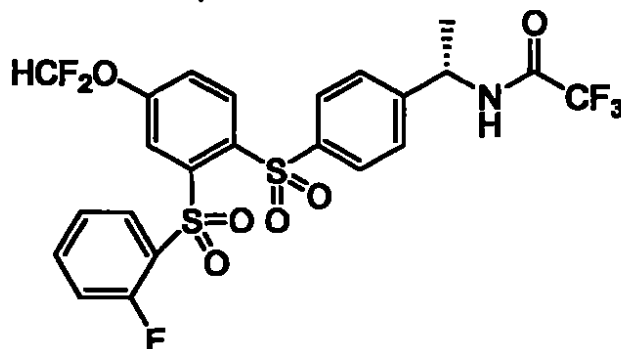
Compound 17 was converted to Compound 18 using the procedure in example VI.

15



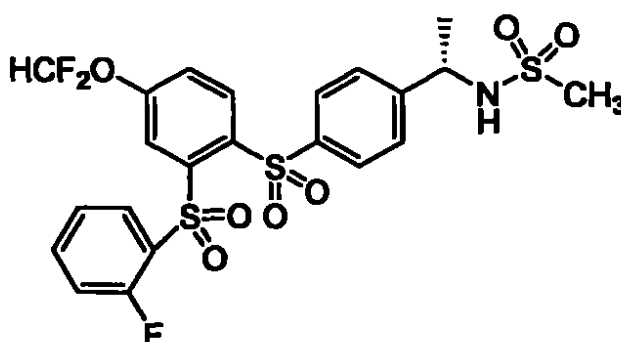
Compound 18

- 58 -



Compound 19

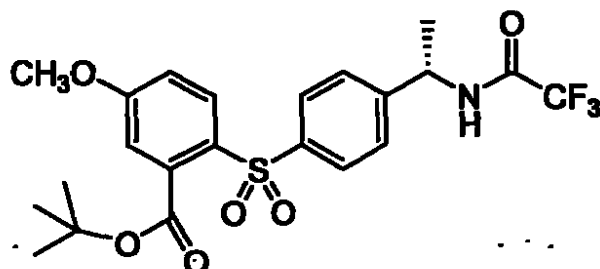
5 **Compound 18** (0.34 g, 0.64 mmoles) was dissolved in DMF (11 mL), cesium carbonate (0.84 g, 2.58 mmol) was added and the reaction mixture was cooled to 15 °C. Dry bromodifluoromethane gas was introduced into the solution and bubbled for 15-20 min. Progress of the reaction was monitored by TLC and upon completion the reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL), washed with water (4 X 10 mL), and
 10 brine. The organics were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give 0.36 g of an oil. The crude product was purified by PTLC (50% EtOAc/hexanes) to provide 0.31 g (83%) of Compound 19.



Compound XI

15 **Compound 19** was converted to **Compound XI** using the procedure in example II.

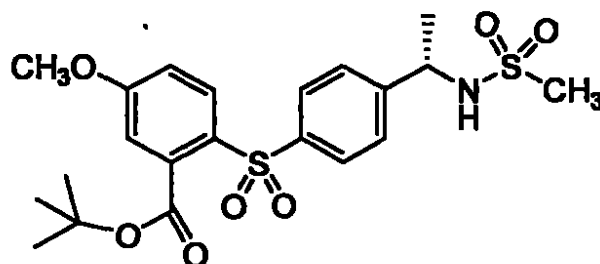
20 **Compound XI** : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.51 (d, J = 7.2Hz 3H), 2.67 (s, 3H), 4.702 (q, J = 6.8Hz 1H), 5.05 (br. d, J = 6.4Hz, 1H, NH), 6.71 (t, J = 71.6 Hz, CF₂H) 7.07-8.47 (m, 11H).

EXAMPLE VIII

5

Compound 20

Compound 20. To a solution of Compound 2 (5.00 g, 12.9 mmol) in anhyd THF (75 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (13 mL, 2.5 M in hexanes, 32 mmol) dropwise over 10 min. The reaction mixture was stirred for 30 min. A solution of di-*t*-butyl dicarbonate (3.10 g, 14.2 mmol) in anhyd THF (25 mL) was added in one portion via cannula. The reaction was allowed to proceed for 4 h at -78°C . The reaction mixture was then diluted with EtOAc (~250 mL) and washed successively with saturated aq NaHSO₄ (~100 mL), water (~100 mL), and brine (~100 mL). The organic layer was dried over anhyd MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield a solid. Further purification of the solid by sgc (25% EtOAc/hexanes) gave 5.32 g (84%) of Compound 20 as a solid.



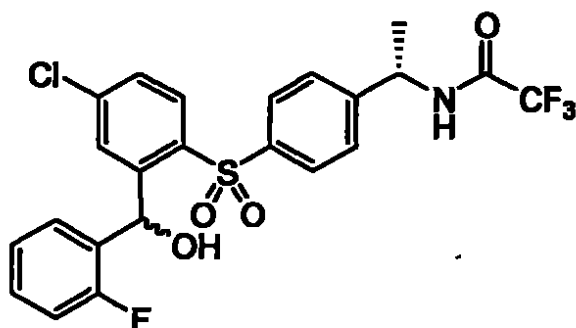
20

Compound XII

Compound XII. Compound 20 (2.06 g, 4.23 mmol) was dissolved in methanol (40 mL) and a solution of potassium carbonate (2.92 g, 21.1 mmol) in water (10 mL) was added. The reaction was allowed to proceed for 18 h. The solvent was then removed by evaporation under reduced pressure. The resulting white solid was partitioned between water (~100 mL) and EtOAc (~400 mL). The aqueous layer was extracted further with EtOAc (~100 mL). The combined organic layers were washed with brine (~500 mL), then dried over anhyd MgSO₄ and filtered. Evaporation of the

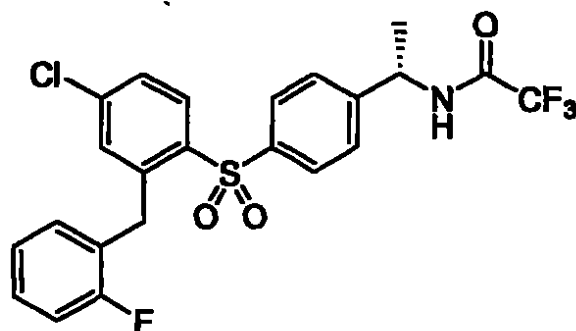
- 80 -

solvent gave 1.22 g (74%) of *t*-butyl 2-[(4-(1(*S*)-aminoethyl)phenyl)sulfonyl-5-methoxybenzoate, an oil, which was used in the next step without further purification. MsCl (242 μ L, 357 mg, 3.12 mmol) was added dropwise to a solution of crude *t*-butyl 2-[(4-(1(*S*)-aminoethyl)phenyl)sulfonyl-5-methoxybenzoate (1.22 g, 3.12 mmol) and triethylamine (522 μ L, 379 mg, 3.75 mmol) in anhyd CH_2Cl_2 (3.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 5 min, then allowed to warm to rt, and subsequently stirred for 3 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (~50 mL) and washed successively with 1 M HCl (~50 mL), water (3 x ~50 mL) and brine (~50 mL). The organic solution was dried over anhyd MgSO_4 , filtered, and concentrated to yield a solid. Subsequent purification of the crude product by sgc (25% EtOAc/hexanes) gave 1.41 g (96%) of Compound XII as a solid.

EXAMPLE IX

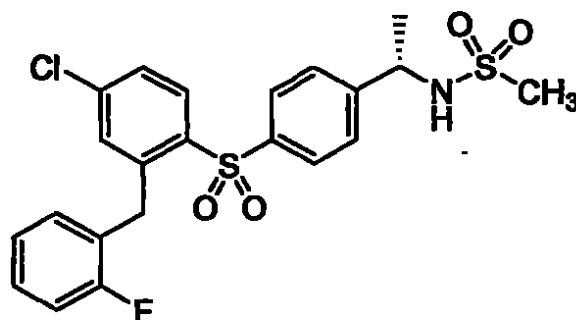
Compound 21

Compound 21. In a flame dried flask under N_2 blanket, Compound 5 (400 mg, 1.0 mmol) was dissolved in dry THF (5 mL) and cooled to -78°C . A solution of *n*-BuLi (1.0 M in hexanes, 1.9 mL, 1.9 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 30 min. 2-Fluorobenzaldehyde (200 mg, 1.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at -78°C for 3 h. The reaction mixture was then quenched with saturated aq NH_4Cl (20 mL). Methylene chloride (30 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, then dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness. The crude product was purified via sgc (25% EtOAc/hexanes) to give 330 mg (62%) of Compound 21 as a powder.

52
00037

Compound 22

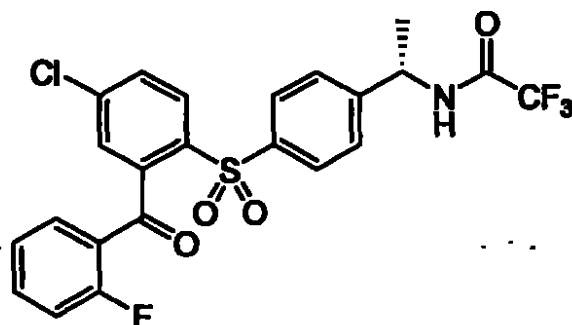
- 5 **Compound 22.** Compound 21 (10 mg) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL). Triethylsilane (40 μL , 0.25 mmol) was added followed by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 μL , 0.16 mmol). The reaction mixture was stirred at rt overnight. After removing the solvent, the crude product was purified via PTLC (25% EtOAc/hexanes) to give 6.0 mg (62%) Compound 22 as an oil.



10

Compound XIII

- 15 **Compound XIII.** Compound 22 (12 mg) was dissolved in methanol (2 mL) at rt. NaOH (1.0 M, 2 mL, 2.0 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 2 h. The solvent was removed, CH_2Cl_2 (15 mL) and brine (15 mL) were added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with additional CH_2Cl_2 (15 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The crude product was then dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and cooled to 0 °C.
- 20 MsCl (14 μL , 0.18 mmol) was added followed by addition of pyridine (30 μL , 0.37 mmol). The reaction mixture was slowly warmed to rt and stirred overnight. Brine (15 mL) was added and extracted. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The crude product was purified via PTLC (25% EtOAc/hexanes) to give 10 mg (86%) of Compound XIII as an oil.

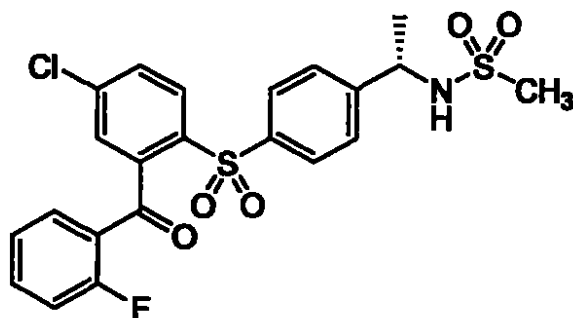
EXAMPLE X

5

Compound 23

Compound 23. Compound 21 (330 mg, 0.64 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) at rt. Celite (450 mg) was added followed by addition of PCC (450 mg, 2.1 mmol). The mixture was stirred at rt overnight. The solid was removed by filtration and the organic layer was washed with aq. NaHCO_3 and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The crude product was purified via sgc (33% EtOAc/hexanes) to give 310 mg (94%) of Compound 23 as a powder.

10



15

Compound XIV

Compound XIV. Compound 23 (15 mg) was dissolved in methanol (2 mL) at rt. NaOH (1.0 M, 2 mL, 2.0 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 2 h. The solvent was removed and CH_2Cl_2 (15 mL) and brine (15 mL) were added and the layers separated. The aq layer was extracted with additional CH_2Cl_2 (15 mL) and the combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The crude product was then dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and cooled to 0 °C. MsCl (15 μL , 0.19 mmol) was added followed by addition of pyridine (30 μL , 0.37 mmol). The reaction mixture was slowly warmed to rt and stirred overnight. Brine (15 mL) was added and extracted. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to

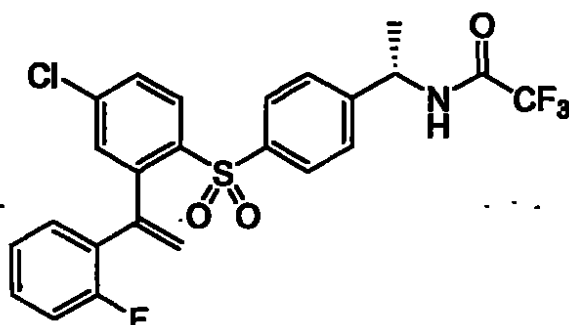
20

25

54
00057

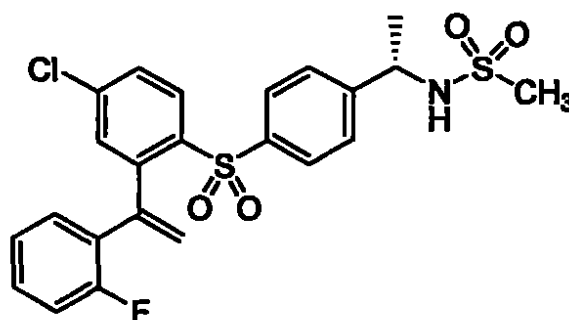
- 63 -

dryness. The crude product was purified via PTLC (33% EtOAc/hexanes) to give 9 mg (62%) of Compound XIV as an oil.



Compound 24

Compound 24. Oven dried methyltriphenylphosphonium bromide (430 mg, 1.2 mmol) and LHDMS (1.0 M in hexanes, 1.8 mL, 1.8 mmol) were stirred in dry THF (5 ml) at 0 °C for 20 min., then warmed to rt and stirred for 10 min. A solution of Compound 23 (300 mg, 0.58 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at rt overnight. EtOAc (20 ml) was added and the organic solution was washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The crude product was purified via PTLC (25% EtOAc/hexanes) to give 260 mg (87%) of Compound 24 as an oil.

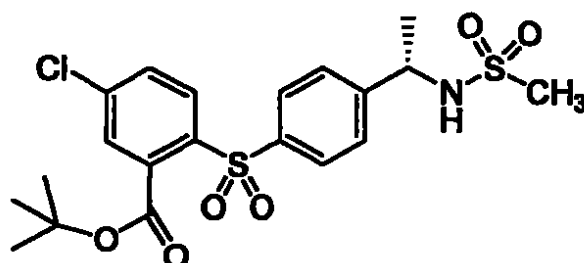


Compound XV

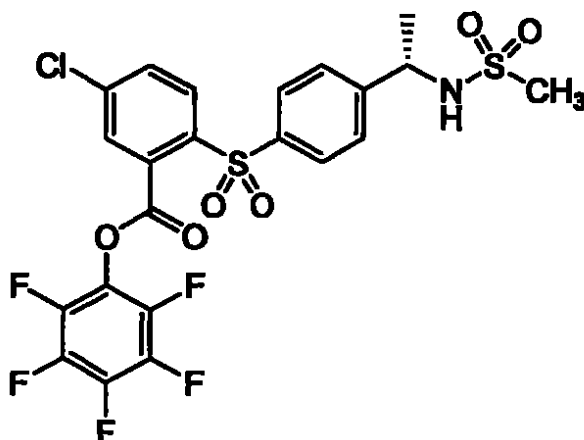
Compound XV. Compound 24 (200 mg, 0.39 mmol) was dissolved in methanol (3 mL) at rt. NaOH (1.0 M, 3 mL, 3.0 mmol) was added and the mixture was stirred at 50 °C for 2 h. The solvent was removed, CH₂Cl₂ (20 mL) and brine (20 mL) were added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ (15 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The crude product was then dissolved in CH₂Cl₂

- 64 -

(15 mL) and cooled to 0 °C. MsCl (200 μ L, 2.5 mmol) was added followed by addition of pyridine (400 μ L, 4.9 mmol). The reaction mixture was slowly warmed to rt and stirred overnight. Brine (15 mL) was added and the organic layer separated, dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The crude product was purified via PTLC (50% EtOAc/hexanes) to give 160 mg (82%) of Compound XV as an oil.

EXAMPLE XI

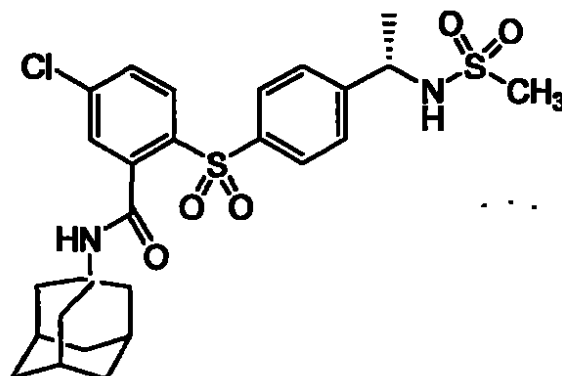
Compound 25



Compound 26

Compound 26. Compound 25 (1.3 g, 2.7 mmol) was stirred at rt with a mixture of CH₂Cl₂/TFA (2:1, 30 mL) for 3 h. The reaction mixture was then poured into brine (40 mL). The layers were separated. The aq layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 X 30 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL). EDCI (0.75 g, 3.9 mmol) and pentafluorophenol (0.73 g, 4.0 mmol) were added and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was extracted with diluted aq NaOH and washed with brine. The organic layer was then dried over Na₂SO₄ and concentrated

to dryness. The crude product was purified via sgc (33% EtOAc/hexanes) to give 1.15 g (72%) of Compound 26 as a foam.

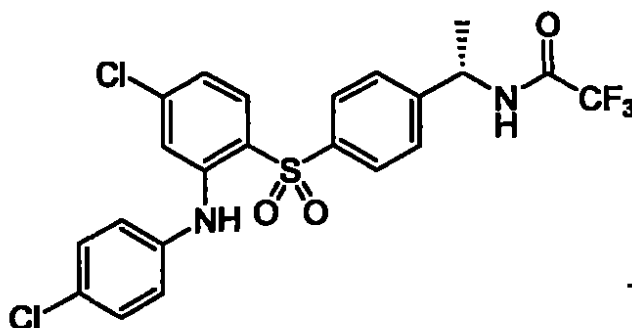


5

Compound XVI

Compound XVI. Compound 26 (50 mg) was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL). 1-Adamantanamine (21 mg, 0.14 mmol) was added followed by addition of DIPEA (0.05 mL, 0.29 mmol). The reaction mixture was shaken overnight. The reaction mixture was then subjected to Amberlyst 15 resin (300 mg, loading 4.1 mmol/g), and was again shaken overnight. The resin was removed by filtration. The filtrate was subjected to MP carbonate resin (Argonaut Technologies) (100 mg, loading 2.64 mmol/g) for 4 h. The resin was removed by filtration and the filtrate concentrated to give 33 mg (70%) of Compound XVI as a powder.

EXAMPLE XII



20

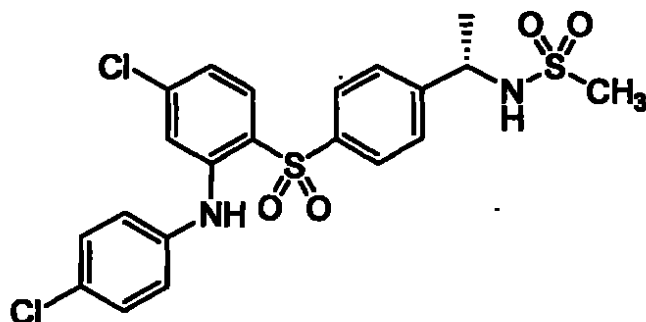
Compound 27

Compound 27. Compound 5 (500 mg, 1.3 mmol) was dissolved in dry THF (6 mL) at rt. NaH (53 mg, 60%, 1.3 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction mixture was then cooled to -78°C , and n-BuLi (1.0

25

- 66 -

M in hexanes, 1.5 mL, 1.5 mmol) was added dropwise under N₂ atmosphere. The reaction was stirred at -78 °C for 40 min. A solution of I₂ (390 mg, 1.5 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 h, then quenched with saturated aq NH₄Cl (20 mL). EtOAc (30 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, then dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness. The crude product (640 mg) was used without further purification. The crude product (60 mg) was dissolved in toluene (2 mL) and Pd(OAc)₂ (2 mg), P^tBu₃ (1 drop), NaO^tBu (14 mg, 0.15 mmol) and *p*-Chloroaniline (13 mg, 0.11 mmol) were added. The mixture was kept in a sealed tube and heated to 120 °C for 20 h. After cooling, methylene chloride (30 mL) and brine (20 mL) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, then dried over Na₂SO₄, and concentrated to dryness. The crude product was purified with via PTLC (20% EtOAc/hexanes) to give 18 mg (30 %) of Compound 27 as a powder.

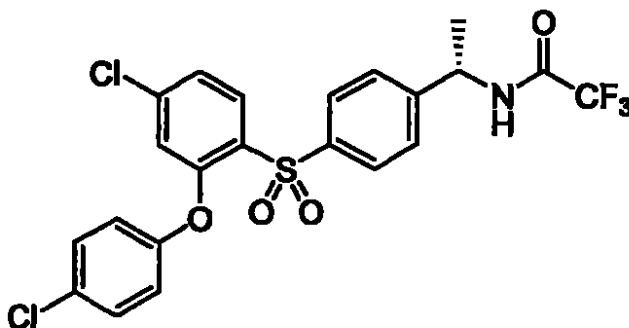


Compound XVII

Compound XVII. Compound 27 (12 mg) was dissolved in methanol (2 mL) at rt. NaOH (1.0 M, 2 mL, 2.0 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 3 h. The solvent was removed, CH₂Cl₂ (20 mL) and brine (20 mL) were added, and the layers were separated. The aq layer was extracted with additional CH₂Cl₂ (15 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The crude product was then dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) and cooled to 0 °C. MsCl (15 μL, 0.19 mmol) and pyridine (30 μL, 0.37 mmol) were added. The reaction mixture was slowly warmed up to rt and stirred overnight. Brine (15 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The crude product was purified via PTLC (33% EtOAc/hexanes) to give 6.0 mg (52%) of Compound XVII as an oil.

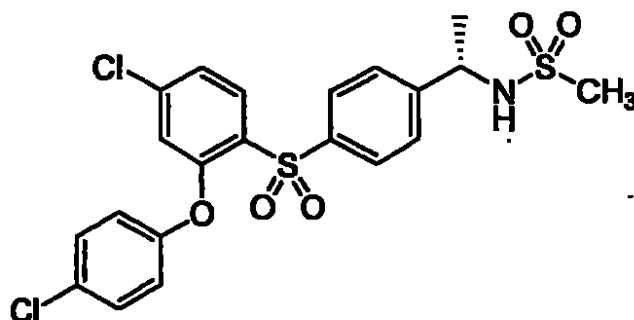
000/56

- 67 -



Compound 28

- 5 **Compound 28.** Compound 5 (500 mg, 1.3 mmol) was dissolved in dry THF (6 mL) at rt. NaH (53 mg, 60%, 1.3 mmol) was added, and the mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction mixture was cooled to -78°C , and *n*-BuLi (1.0 M, 1.5 mL, 1.5 mmol) was added dropwise under N_2 atmosphere, and the temperature was maintained at -78°C for 40 min. A solution of I_2 (390 mg, 1.5 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at -78°C for 3 h. The reaction mixture was quenched with saturated aq NH_4Cl (20 mL). EtOAc (30 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, then dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness. The crude product (640 mg) was used without further purification. The crude product (60 mg) was dissolved in toluene (2 mL) and
- 10 NaH (5 mg, 60%, 0.12 mmol), $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (34 mg, 0.17 mmol) and *p*-chlorophenol (15 mg, 0.12 mmol) were added. The reaction mixture was kept in a sealed tube and heated to 120°C overnight. After cooling, CH_2Cl_2 (30 mL) and brine (20 mL) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, then dried over Na_2SO_4 , and concentrated to dryness. The crude product was purified via
- 15 PTLC (20% EtOAc/hexanes) to give 19 mg (31 %) of Compound 28 as a powder.
- 20

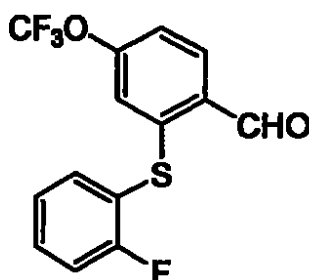


Compound XVIII

- 68 -

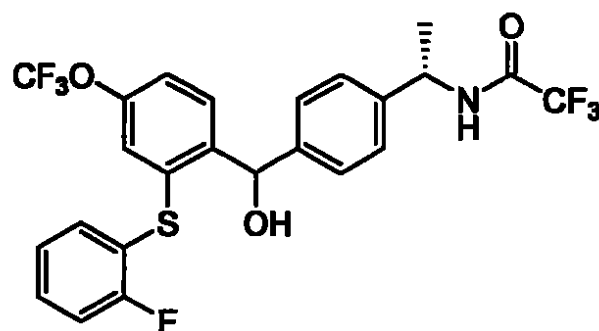
Compound XVIII. Compound 28 (15 mg, 29 μ mol) was dissolved in methanol (2 mL) at rt. NaOH (1.0 M, 2 mL, 2.0 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 2 h. The solvent was removed and CH_2Cl_2 (20 mL) and brine (20 mL) was added and the layers were separated. The aq layer was extracted with additional CH_2Cl_2 (15 mL) and the combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The crude product was then dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL) and cooled to 0 °C. MsCl (20 μ L, 0.25 mmol) was added followed by addition of pyridine (20 μ L, 0.25 mmol). The reaction mixture was slowly warmed up to rt and stirred overnight. Brine (15 mL) was added and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The crude product was purified via PTLC (50% EtOAc/hexanes) to give 7.0 mg (48%) of Compound XVII as an oil.

EXAMPLE XIII



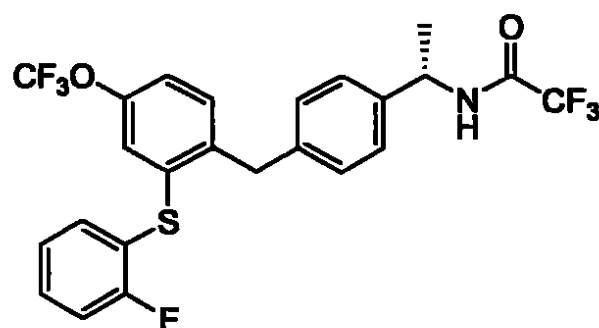
Compound 29

Compound 29. To a solution of N,N,N-Trimethylethylenediamine (1.2 mL, 8.6 mmol) in THF (8 mL) at -20 °C was added n-BuLi (1.6 M, 5.4 mL, 8.6 mmol) dropwise. After 15 min 4-trifluoromethoxybenzaldehyde (1.5 g, 7.8 mmol) in THF (8 mL) was added. The mixture was stirred for 15 minutes and additional n-BuLi (1.6M, 14.6 mL, 23 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 1h, then placed in the freezer at -20°C for 20 h. The mixture was cooled to -40 °C, and a solution of bis(2-fluorophenyl)disulfide (4.0 g, 15.7 mmol) in 30 mL THF was added. The reaction mixture was stirred at -35 °C for 3 h. The reaction mixture was poured into 0.5 N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to an oil. Purification by sgc (3 % EtOAc / hexanes) gave 1.55 g (62 %) of Compound 29 as a solid..



Compound 30

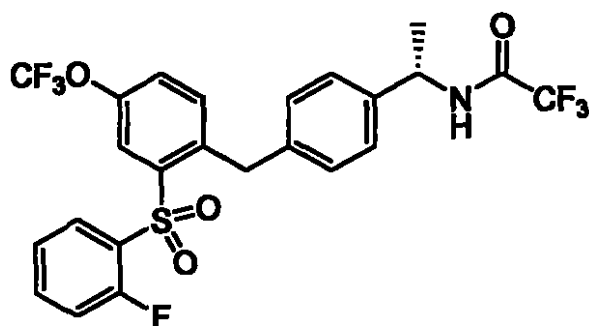
5 **Compound 30.** Methyllithium (3.25 mL, 5 mmol, 1.4 M ether) was added to a solution of Compound 1 (1.22 g, 4 mmol) at -70°C . After 10 min n-BuLi (1.6 M in hexanes, 2.83 mL, 5 mmol) was added and stirred for 30 min. A solution of Compound 29 (1.44g, 4.55mmoles), dissolved in THF (15mL) was added. The resulting mixture was stirred at -70°C for 2.5 h, quenched with water, warmed to 0°C and then
10 extracted with 2 X 50 mL EtOAc. The organic layer was washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to an oil. Purification by sgc (EtOAc : hexanes) gave Compound 30 (1.4 g, 58%) as a gum.



Compound 31

15 **Compound 31.** Triethylsilane (3.5 mL, 22.5 mmol) was added to a solution of Compound 30 (0.6 g , 1.125 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL), followed by addition of boron trifluoride etherate (0.32 mL, 1.94 mmol). After stirring at rt for 15 min the reaction
20 mixture was diluted with 50 mL CH_2Cl_2 , washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give a solid. Purification via PTLC (25%EtOAc/hexanes (1:3) gave Compound 31 (0.47 g, 89 %) as a solid.

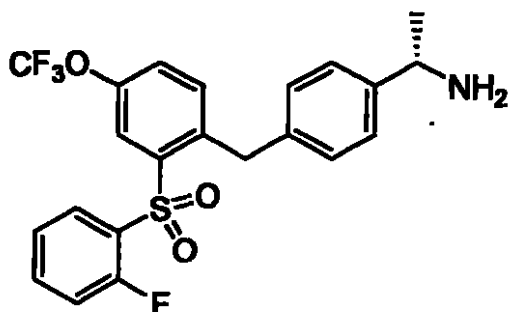
- 70 -



Compound 32

5 **Compound 32.** MCPBA (1.56 g (56%), 5.09 mmol) was added to a solution of Compound 31 (0.47 g, 0.9 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at rt. After stirring for 16 h the reaction was washed with 5% aq NaHSO₃, aq NaHCO₃, and water. The organics were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give Compound 31 (0.4 g, 82%) as a solid.

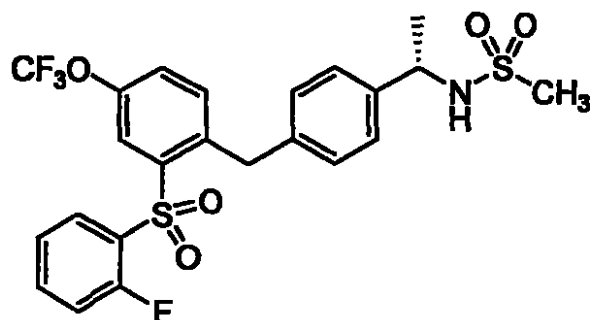
10



Compound 33

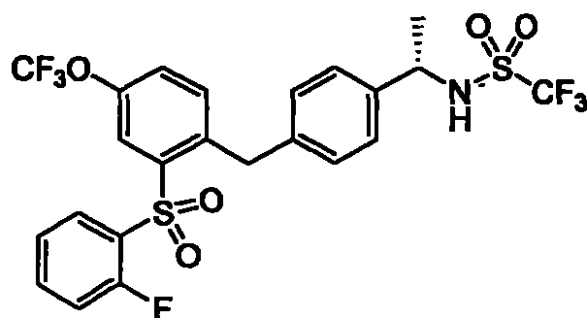
15 **Compound 33.** 1 M aq LiOH (9.7 mL, 9.7 mmol) was added to a solution of Compound 32 (1.78 g, 3.2 mmol) in 1,4-dioxane (15 mL). The resulting mixture was stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in 50 mL CH₂Cl₂ and washed with 10 mL brine. The organics were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to an oil, which was used in the next step
20 without additional purification.

0006



Compound 34

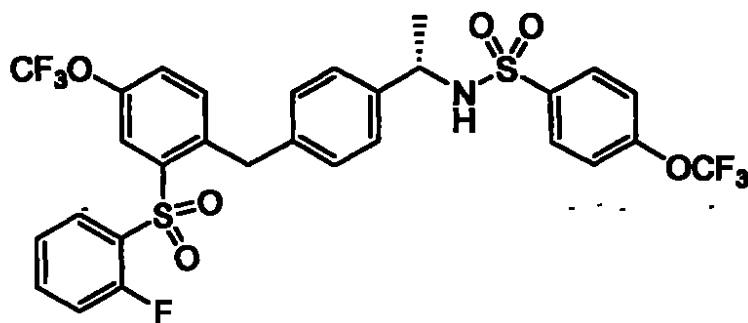
- 5 **Compound 34.** Triethylamine (0.28 mL, 2 mmol) was added to a solution of Compound 33 (0.18 g, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 at rt, followed by addition of MsCl (0.061 mL, 7.9 mmol) in 0.2 mL CH_2Cl_2 . The mixture was stirred overnight, then washed with 2 X 10 mL water, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give an oil. The oil was purified via PTLC using EtOAc : hexanes (1:1) as the solvent to give Compound 34 (0.137g, 65%) as a solid.



Compound XIX

15

- Compound XIX.** Triethylamine (0.296 mL, 2.1 mmol) was added to a solution of Compound 33 (0.4 g, 0.9 mmol) in 8 mL of CH_2Cl_2 , cooled to 0°C , followed by addition of a solution of trifluoromethanesulfonic anhydride (0.54 g, 1.9 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture was stirred at 0°C for 3 h, washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated under reduced pressure to give crude Compound XIX. The crude product was purified via PTLC using 33% EtOAc:hexanes to give Compound XIX as a solid (0.32 g, 62%).

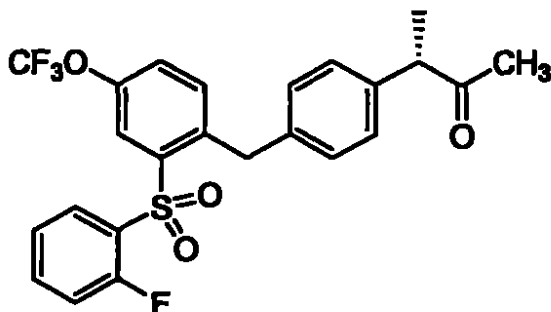
EXAMPLE XIV

5

Compound XX

Compound XX. Triethylamine (0.018 mL, 0.129 mmol) was added to a solution of Compound 33 (0.05 g, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) followed by addition of 4-(trifluoromethoxy)benzenesulfonyl chloride (0.02 mL, 0.118 mmol) in CH₂Cl₂ at rt. The stirring was continued for 10 h. The reaction mixture was diluted with 50 mL CH₂Cl₂, washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (33%EtOAc: hexanes to give Compound XX as a solid (0.048 g, 65%).

15

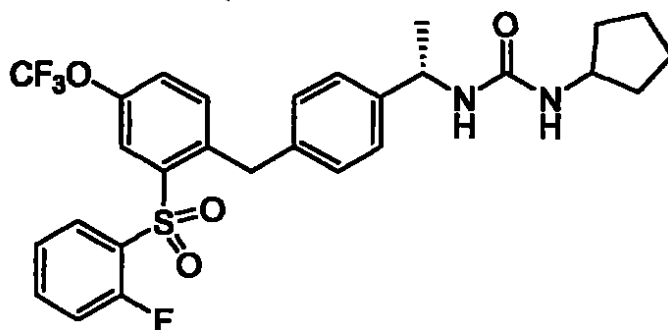


Compound XXI

Compound XXI. Triethylamine (0.012 mL, 0.086 mmol) was added to a solution of Compound 33 (0.033 g, 0.073 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at -5 °C. A solution of acetyl chloride (0.0057 mL, 0.08 mmol) in 0.5 mL CH₂Cl₂ was added. The mixture was stirred overnight at rt. The organics were washed with water, and then dried over Na₂SO₄, filtered, and then concentrated under reduced pressure. The resulting crude was purified by PTLC (EtOAc) to provide Compound XXI as a solid (0.009 g, 25%).

25

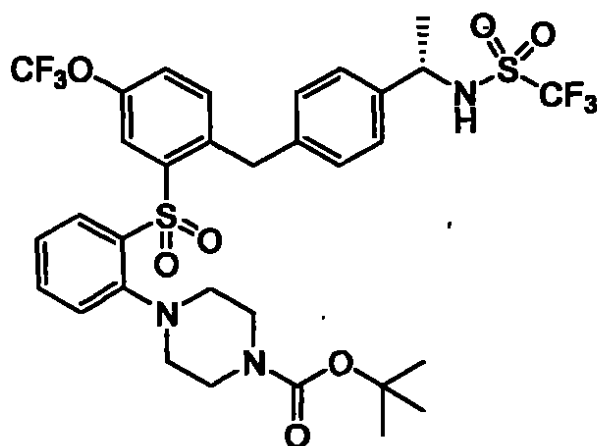
- 73 -



Compound XXII

5 **Compound XXII.** Cyclopentyl isocyanate (0.0135 g, 0.12 mmol) was added as a CH₂Cl₂ solution (0.5 mL) to a solution of Compound 33 (0.05 g, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was stirred at rt overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was subjected to PTLC (EtOAc/hexanes 1:2) to provide Compound XXII (0.04 g, 65%).

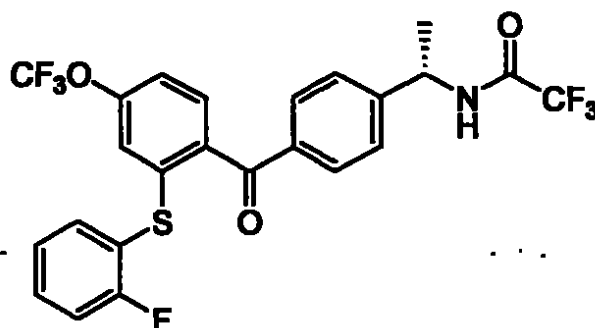
EXAMPLE XV



Compound XXIII

15 **Compound XXIII.** N-Boc-piperazine (0.5 g, 2.68 mmol) was added to a solution of Compound XIX (0.2 g, 0.34 mmol) in CH₃CN (10 mL). The reaction was heated at 80°C for 72 h. Additional N-Boc-piperazine (0.25 g, 1.34 mmol) was added
20 and heated at 80 °C for another 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified via PTLC (50%EtOAc:hexanes) to provide Compound XXIII as a solid, (0.096 g, 37%).

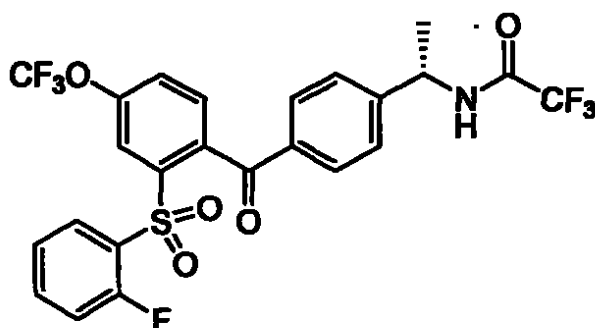
- 74 -

EXAMPLE XVI

5

Compound 35

Compound 35. Pyridinium chlorochromate (0.194 g, 0.899 mmol) was added to a mixture of Compound 30 (0.4 g, 0.75 mmol) and Celite (0.4 g) in CH_2Cl_2 (10 mL) at rt. The mixture was stirred for 18 h, filtered through Celite and concentrated. The crude material was purified via PTLC using 33% EtOAc:hexanes to obtain Compound 35 (0.4 g, 100%).

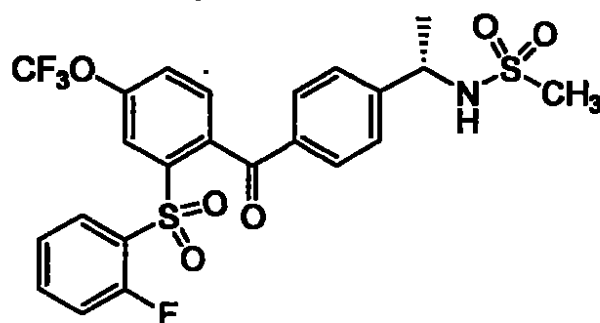


15

Compound 36

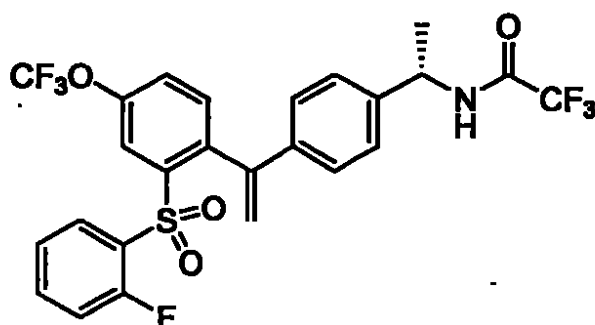
Compound 36. MCPBA (1.29 g (56%), 4.18 mmol) was added to a solution of Compound 35 (0.4 g, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) and stirred at rt for 18 h. The reaction was washed with 5% aq NaHSO_3 , 5% NaHCO_3 , and water. The organics were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude product was purified via PTLC using EtOAc:hexanes (1:1) to provide Compound 36 (0.34 g, 80%).

20



Compound 37

5 **Compound 37.** Compound 36 was converted to Compound 37 using a procedure similar to that described in example II.

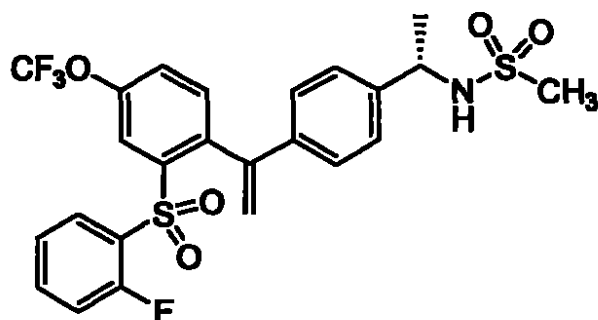


Compound 38

10 **Compound 38.** LHMDs (0.9 mL, 1M solution THF, 0.896 mmol) was added to a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (0.215 g, 0.6 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min, then for
15 10 minutes at rt. A solution of Compound 36 (0.17 g, 0.3 mmol) in THF (8mL) was added and stirring continued for 10 h at rt. The mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organics were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified via PTLC using EtOAc:hexanes (1:3) to provide Compound 38 as a solid. (0.09 g, 54%).

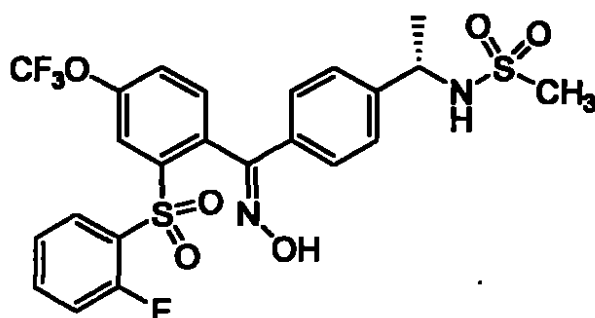
20

- 76 -



Compound XXIV

5 **Compound XXIV.** Compound 38 was converted to Compound XXIV using a procedure similar to that described in example II.



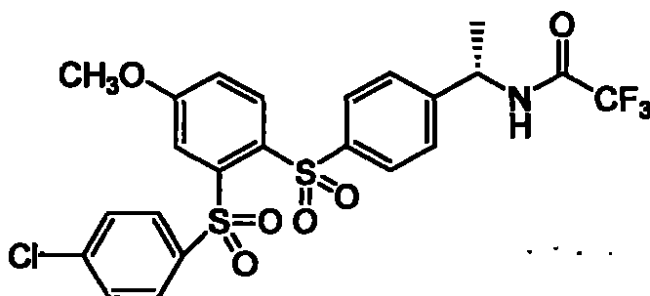
10

Compound XXV

15 **Compound XXV.** Hydroxylamine hydrochloride (0.076 g, 1.09 mmol) was added to a solution of Compound 37 (0.03 g, 0.055 mmol) in pyridine (0.5 mL). The mixture was heated at 80 °C for 24 h. The mixture was cooled to rt and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 50 mL CH₂Cl₂ and washed with water and brine. The organics were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide crude Compound XXV, which was purified via PTLC (EtOAc/hexanes, 1:3) to afford Compound XXV as a solid (0.01 g, 33%).

EXAMPLE XVII

000/5/2



5

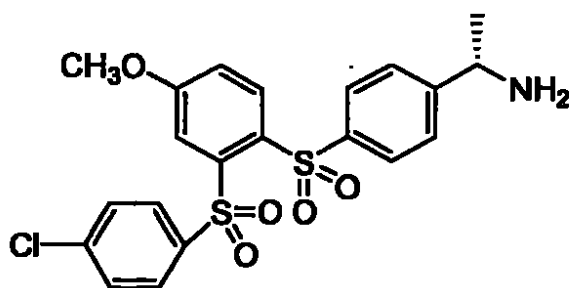
Compound 39

10

15

20

Compound 39. In a flame dried flask under N₂ blanket, Compound 2 (4.00 g, 10.32 mmol) was dissolved in anhyd THF (41 mL) and cooled to -78°C. A solution of n-BuLi (2.5 M in hexanes, 8.25 mL, 20.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 25 min. Bis-4-chlorophenyl disulfide (3.10 g/ 10.8 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at -78°C for 3 h then between -78 °C and -10°C for 3 h. The reaction mixture was quenched with pH 7.0 sodium phosphate buffer (1.0 M, 50 mL). The reaction mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed with brine, then dried with Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The crude product (5.44 g foam) was dissolved in CH₂Cl₂ (120 mL) and cooled to 0°C. MCPBA (7.24 g) was added. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at rt overnight. Aqueous NaHCO₃ and CH₂Cl₂ were added and the layers were separated. The organic layer was washed with aq NaHSO₃, NaHCO₃, H₂O, and brine then dried with MgSO₄. The crude product was purified by sgc (35%-40% EtOAc/hexanes gradient) to give 1.86 g (32%) of Compound 39.



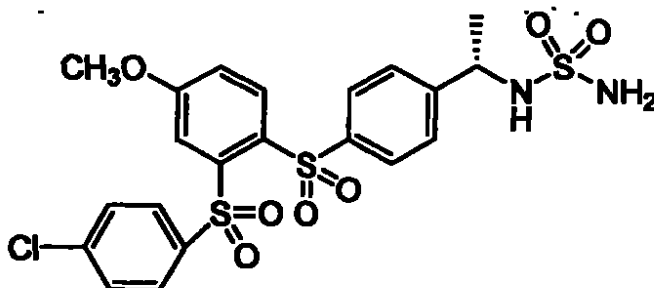
Compound 40

25

- 78 -

Compound 40. Compound 39 (1.52 g, 2.70 mmol) was dissolved in dioxane (9 mL) and cooled to 0°C. LiOH (1.0 M aq, 3 mL, 3 mmol) was added and the reaction mixture was left stirring overnight, during which time it warmed to rt. The solvents were evaporated. CH₂Cl₂ and aq NaOH were added and the layers were separated.

5 The aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ and the combined organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated to give 0.85 g (68%) of Compound 40.



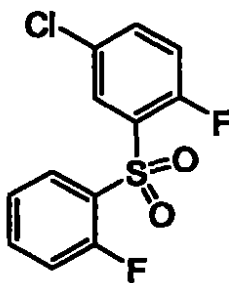
10

Compound XXVI

Compound XXVI. Compound 40 (143 mg, 0.307 mmol) was dissolved in dioxane and sulfamide (0.128, 1.33 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at reflux for 24 h then allowed to cool to rt and concentrated. The reaction mixture was purified via PTLC (5% MeOH/CH₂Cl₂) giving 54 mg (32%) of Compound XXVI.

15

Example XVIII



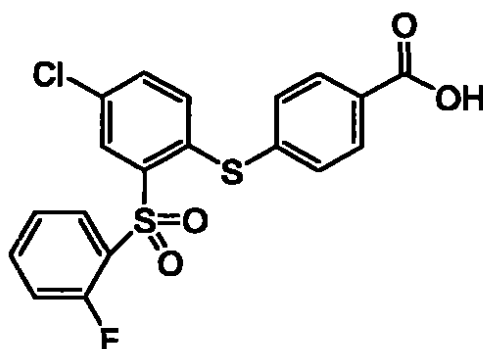
20

Compound 41

Compound 41. In a flame dried flask under N₂ blanket, 1-chloro-4-fluorobenzene (7.36 g, 56.4 mmol) was dissolved in anhyd THF and cooled in a dry ice/acetone bath. n-BuLi (2.5 M in hexanes, 22.5 mL, 56.3 mmol) was added and the

25

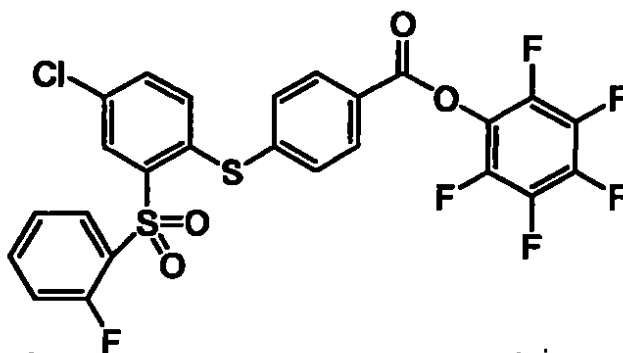
reaction was stirred for 50 min. 2-Fluorobenzene sulfonyl fluoride (10.3 g, 57.8 mmol) was added and the reaction mixture was left stirring overnight, during which time it warmed to rt. Saturated aq NH_4Cl (100 mL) was added, followed by EtOAc (100 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with water and brine, then dried with MgSO_4 . The solvents were evaporated and the crude product was purified via sgc (10% EtOAc/hexanes) to afford Compound 41 (2.55 g, 16%) as a solid.



Compound 42

Compound 42. 4-Mercaptobenzoic acid (0.54 g, 3.50 mmol) was dissolved in DMA (10 mL) and cooled in an ice bath. Sodium hydride (60% suspension in oil, 0.30 g, 7.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for 1 h. The flask was cooled to 0°C again and compound 41 (1.0 g, 3.46 mmol) dissolved in DMA (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, then allowed to warm to rt and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 5% aq HCl, water, and brine. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and the solvents were evaporated. The crude product was purified via sgc (5% MeOH/ CH_2Cl_2) to give Compound 42 as a solid (1.04 g, 71%).

- 80 -

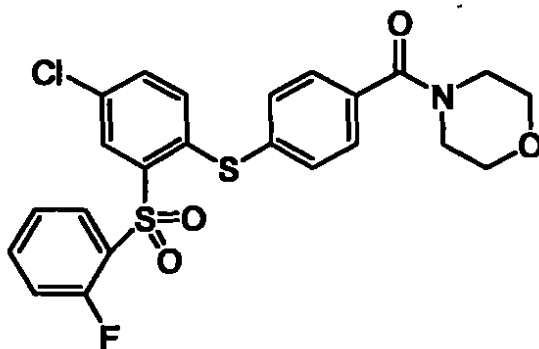


Compound 43

5

Compound 43. Pentafluorophenol (0.91 g, 4.94 mmol) and Compound 42 (1.04 g, 2.46 mmol) were dissolved in 30 mL of CH_2Cl_2 and EDCI was added. The reaction was stirred overnight and diluted with water and CH_2Cl_2 . The layers were separated and the organic layer was washed with water and dried with Na_2SO_4 . The crude product was purified via sgc (5% EtOAc/hexanes) to give 0.9 g (62%) of Compound 43 as a solid.

10



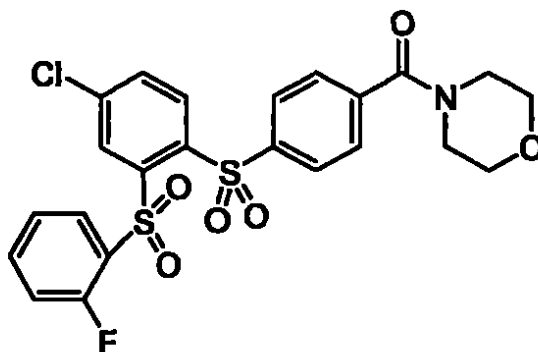
15

Compound XXVII

20

Compound XXVII. Compound 43 (0.15 g, 0.25 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL). Morpholine (44 mg, 0.51 mmol) and DIPEA (49 mg, 0.38 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at rt for 2h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 5% aq NaHCO_3 , water and brine. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and the solvents were evaporated. The crude product was purified via sgc (50% EtOAc/hexanes) to give 98 mg (77%) of Compound XXVII.

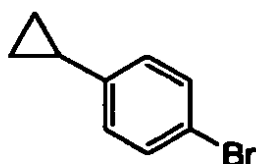
000/66



Compound XXVIII

5

Compound XXVIII. Compound XXXVII (72 mg, 0.146 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) and MCPBA (ca 50%, 0.11 g, ca 0.36 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight then diluted with CH_2Cl_2 . The reaction mixture was washed with aq Na_2CO_3 and water then dried with Na_2SO_4 . The solvents were
10 evaporated and the crude product was purified via sgc (60% EtOAc/hexanes) to give 61 mg (79%) of Compound XXXVIII as a solid.

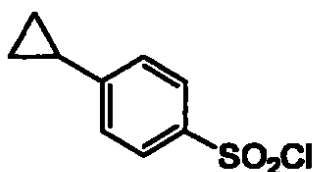
Example XIX

15

Compound 44

Compound 44. Cyclopropyl benzene (48.5 g, 410 mmol), glacial acetic acid (510 mL), and sodium acetate (38.9 g, 474 mmol) were added to a roundbottomed flask. The flask was cooled in an ice-water bath. A solution of bromine (66.3 g, 414 mmol) dissolved in 105 mL of acetic acid was added dropwise over 90 min. The reaction mixture was stirred at temperatures between 0 °C and 10 °C for 5 h. The reaction was then allowed to warm to rt overnight. Hexanes (1300 mL) and water
20 (250 mL) were added. Aqueous NaHSO_3 (1M) was added until the reaction mixture changed from yellow to clear. The layers were separated. The organic layer was washed with water, 1M aq Na_2CO_3 , and brine, then dried with Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the crude product was purified via sgc using hexanes as the mobile phase to give 17 g of p-cyclopropylbromobenzene (21%) (Compound 44).
25

- 82 -

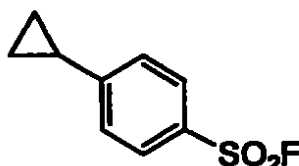


Compound 45

5

Compound 45. A flask was flame dried under N₂ blanket. Compound 44 (10.0 g, 50.7 mmol) was added, followed by dry THF (100 mL). The resulting solution was cooled to -78 °C. A solution of n-butyl lithium in hexanes (2.27 M, 22.35 mL, 50.7 mmol) was added dropwise via syringe. The reaction mixture was stirred for 10 min. SO₂ gas was bubbled into the reaction mixture until the pH of a reaction mixture sample was <1 when mixed with water. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C. The ice bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to rt. The reaction mixture was stirred for an additional 30 min at rt. The reaction mixture was concentrated to afford a solid. CH₂Cl₂ (500 mL) and N-chlorosuccinamide (10.2 g, 76 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 4 hrs at rt. Water and CH₂Cl₂ were added and the layers were separated. The organic layer was washed with water and brine, then dried with MgSO₄. The solution was filtered and the solvents were evaporated to give 13.3 g of crude p-cyclopropylbenzenesulfonyl chloride (Compound 45).

20



Compound 46

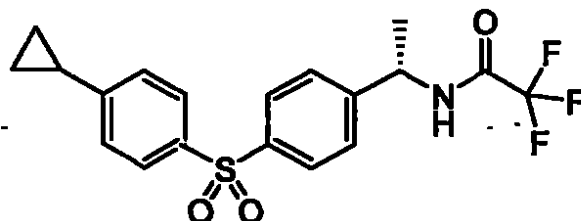
25

Compound 46. Crude compound 45 (13.3 g) was dissolved in 200 mL of acetone and 60 mL of water. Potassium fluoride (7.12 g, 122 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at rt. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered, and

64
00067

concentrated to dryness to give 9.80 g (97%) of crude p-cyclopropyl benzenesulfonyl fluoride (Compound 46).

5

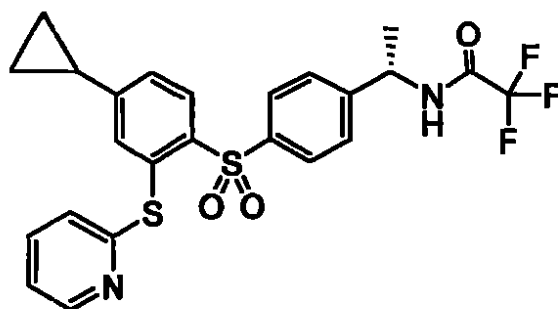


Compound 47

10

Compound 47. A flask was flame dried under N₂ blanket. Compound 1 (44.29 g, 150 mmol) was added, followed by 500 mL of anhydrous THF. The flask was cooled to -78 °C and a solution of n-butyl lithium in hexanes (1.77 M, 154 mL, 272 mmol) was added over 40 min. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at -78 °C, then transferred *via* cannula into a solution of crude p-cyclopropylbenzenesulfonyl fluoride (27.2 g, 135 mmol) dissolved in 200 mL of anhydrous THF over 1.5 h. The reaction mixture was stirred for 1h. Water was added, followed by EtOAc. The layers were separated and the organic layer was washed with aq NH₄Cl, water, and brine, then dried with Na₂SO₄. The solvents were evaporated, and the crude product was purified by sgc (25%-33% EtOAc/Hexanes gradient mobile phase) to give 24.5 g (45%) of compound 47.

25

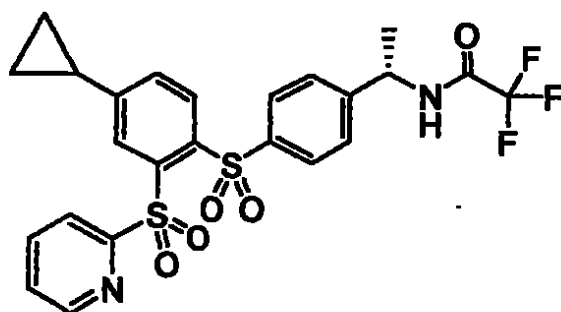


Compound 48

Compound 48. A flask was flame dried under N₂ blanket. Compound 47 (16.33 g, 41.1 mmol) was dissolved in 400 mL of anhydrous THF and cooled to -78

- 84 -

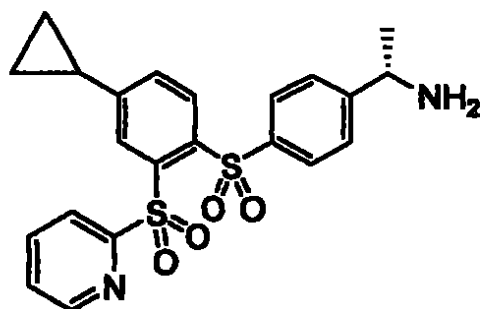
°C. A solution of *n*-butyl lithium in hexanes (2.3 M, 35.7 mL, 82.1 mmol) was added dropwise *via* syringe. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at -78 °C. A solution of 2, 2'-dithiodipyridine (8.89 g, 41.1 mmol) dissolved in 40 mL of THF was added and the reaction mixture was stirred for 2 h. The cold bath was removed, and the reaction mixture was allowed to warm to rt overnight. The reaction mixture was cooled with an ice-water bath and the reaction was quenched with 10 mL of water. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated aq NH₄Cl, water, and brine. The organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was purified *via* sgc using 1:2 EtOAc/Hexanes as the mobile phase giving 15.49 g (74%) of Compound 48.



15

Compound 49

Compound 49. Compound 48 (15.49 g, 30.6 mmol) was dissolved in 1 L of CH₂Cl₂ and the flask was placed in a rt water bath. MCPBA (22.0 g, ca 74 mmol) was added in portions and the reaction mixture was left stirring overnight at rt. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with 10% aq NaHCO₃, water, and brine, then dried with Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product was purified *via* sgc using a 20%-50% EtOAc/Hexanes gradient as the mobile phase. Compound 49 (9.4 g, 57%) was isolated as a solid.

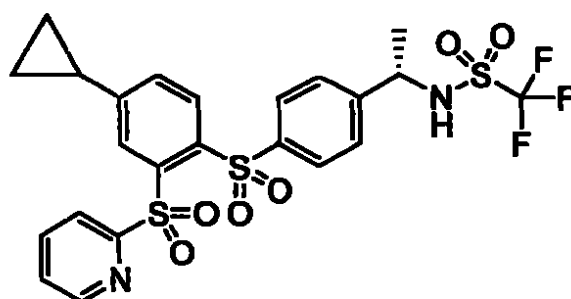


25

65
00068

Compound 50

Compound 50. Compound 49 (10.16 g, 18.87 mmol) was dissolved in 300 mL of p-dioxane and 300 mL of 1.0 M aq LiOH was added. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂. The layers were separated, and the organic layer was washed with water and brine, then dried with Na₂SO₄. The solvents were evaporated to give 9.0 g of crude Compound 50.

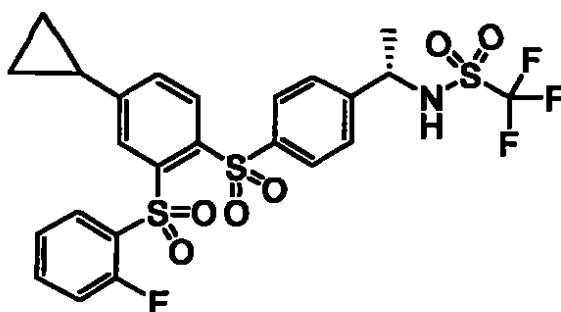


Compound XXIX

Compound XXIX. Crude compound 50 (7.74 g, 17.5 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (250 mL). Diisopropylethylamine (2.71 g, 21 mmol) was added and the flask was cooled to -78 °C. A solution of triflic anhydride (5.97 g, 21.1 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (50mL) was added dropwise over 1h. The reaction mixture was stirred for 2 h at -78 °C. The cold bath was removed, and the reaction mixture was allowed to warm to rt overnight. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with water and brine. The organic layer was dried with Na₂SO₄ and the solvents were evaporated. The crude product was purified *via* sgc using 1:2 EtOAc/Hexanes as the mobile phase to give 8.61 g (85%) of Compound XXIX.

Compound XXIX: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.32-8.21 (m, 3H), 8.02-7.92 (m, 4H), 5.42 (d, 9 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 4H), 5.42 (d, 1H, 9 Hz), 4.84-4.78 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.60 (d, 7Hz, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 1H).

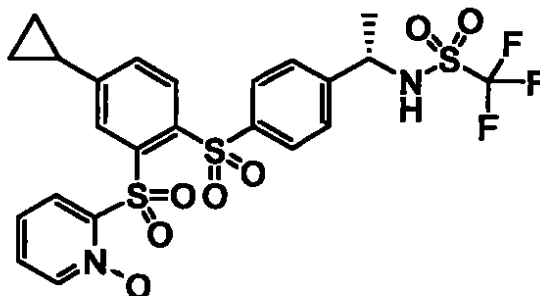
- 86 -



Compound XXX

5 **Compound XXX.** Compound XXX was prepared from compound 47 using the procedures in example II.

Compound XXX: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.33–8.22 (m, 3H), 8.00–7.94 (m, 2H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.53–7.37 (m, 4H), 7.16–7.05 (m, 1H), 5.160 (d, 9 Hz, 1H), 4.88–4.83 (m, 1H), 2.17–2.06 (m, 1H), 1.65 (d, 7 Hz, 3H), 1.28–1.20 (m, 2H), 0.97–0.90 (m, 2H).



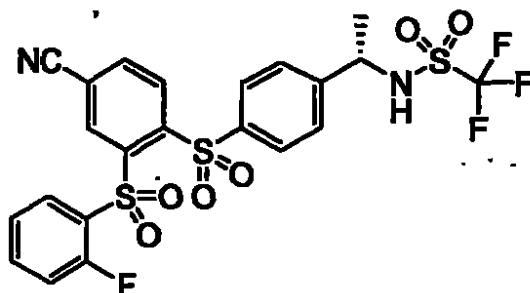
Compound XXXI

15 **Compound XXXI.** The potassium salt of compound XXIX (56 mg, 0.09 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL) and Na_2HPO_4 (0.13 g, 0.91 mmol), and urea-hydrogen peroxide complex (85 mg, 0.90 mmol) were added. Trifluoroacetic acid was added (47 mg, 0.22 mmol) and the reaction mixture was refluxed for 4 h then left stirring overnight at rt. Additional urea-hydrogen peroxide complex (85 mg, 0.9 mmol) and TFAA (0.56 mmol) were added and the reaction mixture was refluxed for 6h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and diluted with CH_2Cl_2 and water. The layers were separated and the organic layer was washed with water, dried with Na_2SO_4 , and concentrated. The crude product was purified via PTLC on silica using EtOAc as the mobile phase to give 34 mg (64%) of compound XXXI.

66
00069

Compound XXXI: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.38-8.29 (m, 2H), 8.17 (d, 8 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.56-7.36 (m, 5H), 6.11 (d, 8 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.57 (d, 7Hz, 3H), 1.21-1.12 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H).

5

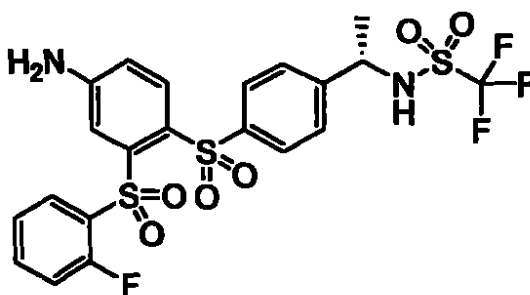


Compound XXXII

10

Compound XXXII. Compound V (0.50 g, 0.85 mmol), zinc (II) cyanide (65 mg, 0.55 mmol), zinc dust (11 mg, 0.17 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (21 mg, 0.04 mmol), and tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (17 mg, 0.129 mmol) were added to a 25 mL flask. Dimethylacetamide was added and the reaction mixture was placed under N_2 blanket and heated to 110 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at 110 $^\circ\text{C}$ for 4 h, then partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed with 2M ammonium hydroxide, water, and brine, then dried with MgSO_4 . Evaporation of the solvent afforded 0.49 g of an oil that was purified *via* sgc using a 20%-25% EtOAc/Hexanes gradient mobile phase to afford compound XXXII (0.20 g).

20



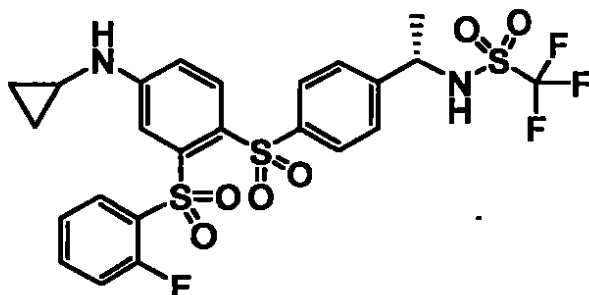
25

Compound XXXIII

Compound XXXIII. Compound V (0.51 g, 0.87 mmol), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (40 mg, 0.04 mmol), 2-(dicyclohexylphosphino)-

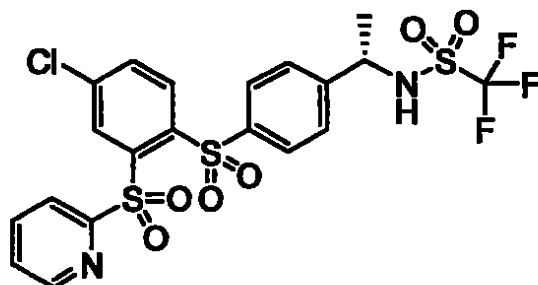
- 88 -

biphenyl (36 mg, 0.103 mmol), and sodium tert-butoxide (204 mg, 2.12 mmol) were added to a Schlenck flask under N₂ blanket. Toluene (2.5 mL) was added, followed by benzophenone imine (210 mg, 1.15 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at 70 °C under N₂. The reaction mixture was allowed to cool to rt and 1 M aq HCl was added. The reaction mixture was diluted with EtOAc and the layers were separated. The organic layer was washed with water and brine, then dried with MgSO₄. The resulting material was filtered and concentrated to give 0.37 g of an oil. The crude product was purified *via* sgc using a 25%-50% EtOAc/Hexanes gradient mobile phase, followed by a 5%MeOH/45%EtOAc/50%Hexanes mobile phase to give 0.11 g of an oil as product.



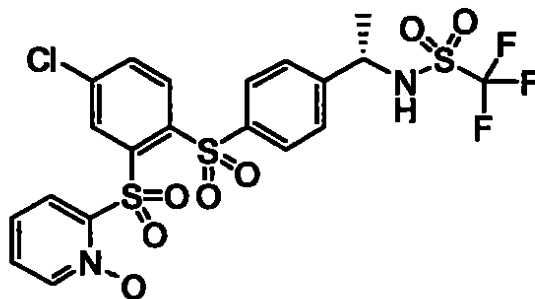
Compound XXXIV

Compound XXXIV. Compound V (264 mg, 0.45 mmol), sodium tert-butoxide (103 mg, 1.07 mmol), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (107 mg, 0.116 mmol), and 2-(di-tert-butyl-phosphino)biphenyl (61 mg, 0.20 mmol) were added to a Schlenck flask under N₂. THF (1.5 mL) and cyclopropylamine (0.6 g, 10.5 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 24 h at rt. EtOAc and 1 M aq HCl were added and the layers were separated. The organic layer was washed with 1 M aq HCl, water, and brine, then dried with MgSO₄. Filtration and evaporation of the solvents gave an oil which was purified *via* sgc using 25% EtOAc/Hexanes as the mobile phase. Compound XXIV (109 mg) was obtained as a foam.

**Compound XXXV**

5 **Compound XXXV.** Compound XXXV was prepared from compound 5 according to the procedures in Example XIX.

10 Compound XXXV: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.88 (d, 1.2 Hz, 1H), 8.51-8.56 (m, 2H), 8.31 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8.18 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8.08-7.96 (m, 3H), 7.62-7.48 (m, 3H), 5.51 (d, 9 Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 1.62 (d, 7 Hz, 3H).



15

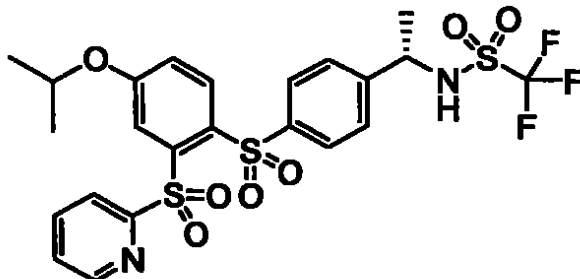
Compound XXXVI

Compound XXXVI. Compound XXXVI was prepared from compound XXXV according to the procedure in Example XIX.

20

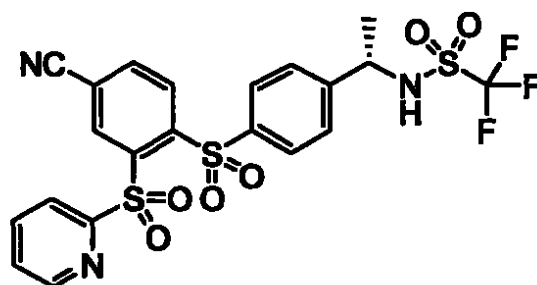
Compound XXXVI: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.19 (d, 7.8 Hz, 1H), 8.27-8.42 (m, 4H), 8.13 (dd, 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.59 (d, 8.4 Hz, 2H), 4.80 (m, 1H), 1.44 (d, 6.9 Hz, 3H).

25



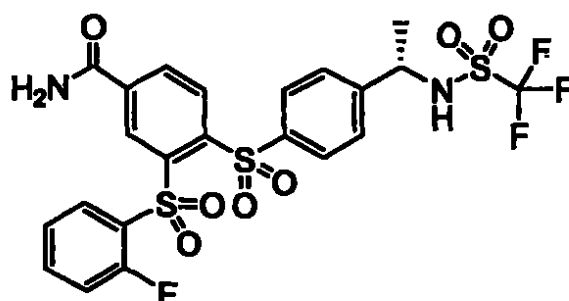
Compound XXXVII

Compound XXXVII. Compound XXXV (0.312 g, 0.548 mmol) was dissolved in 2 propanol (20 mL) and 1.0 M aq NaOH was added (10 mL). The reaction mixture was stirred at temperatures between 80 °C to 84 °C for six days. The reaction mixture was allowed to cool to rt and partially concentrated. EtOAc was added and the layers were separated. The aqueous layer was acidified with 1 M aq H₂SO₄ and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated to give 0.29 g of an oil. The crude product was purified via sgc using a 25%-33% EtOAc/Hexanes gradient as the mobile phase. The fraction containing Compound XXXVII was repurified via sgc using 3% MeOH/CH₂Cl₂ as the mobile phase to give 0.05 g (15%) of Compound XXXVII as a solid.



Compound XXXVIII

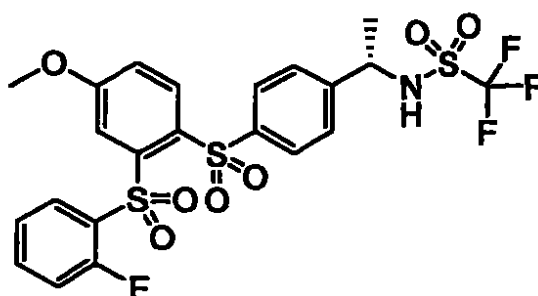
Compound XXXVIII. Compound XXXVIII was prepared from compound XXXV according to the procedure used to prepare compound XXXII.



Compound XXXIX

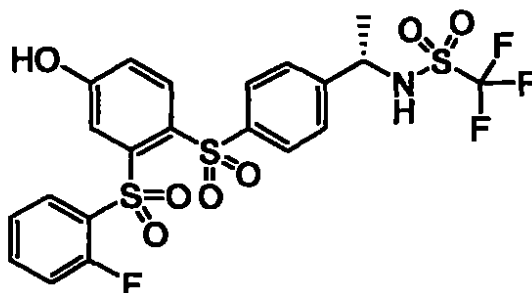
60
00072

Compound XXXIX. Compound XXXII (0.10 g, 0.17 mmol) was dissolved in acetone (1.5 mL) and water (1 mL). Potassium carbonate (3 mg, 0.022 mmol) and urea-hydrogen peroxide complex (0.16 g, 1.70 mmol) were added and the reaction mixture was stirred overnight at rt. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The solvents were evaporated and the crude product was purified via PTLC on SiO₂ using 50% EtOAc/Hexanes as the mobile phase to afford Compound XXXIX (75 mg, 73%) as a solid.



Compound XXXIX

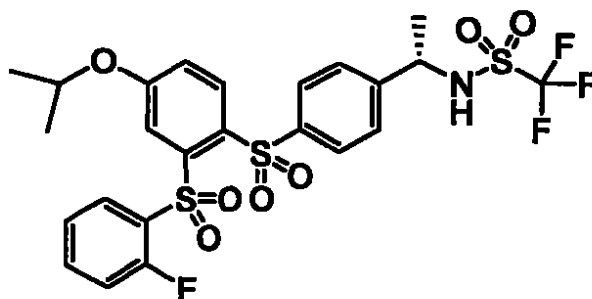
Compound XXXX. Compound XXXX was prepared from compound 2 according to the procedures in Example II.



Compound XXXXI

Compound XXXXI. Compound XXXXI was prepared from compound XXXX according to the procedure used to convert compound 16 to compound X.

- 92 -

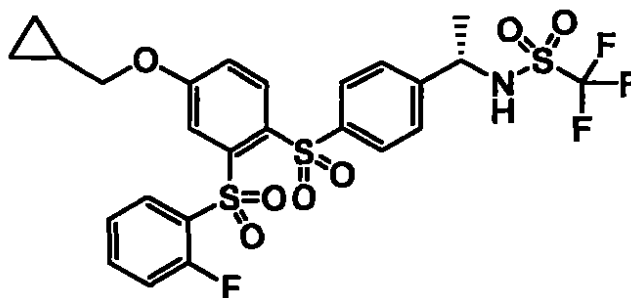


Compound XXXXII

5

Compound XXXXII. Compound XXXXI (0.15 g, 0.264 mmol) was dissolved in DMA (5 mL). Potassium iodide (0.22 g, 1.30 mmol), cesium carbonate (0.19 g, 0.58 mmol), and 2-bromopropane (49 mg, 0.398 mmol) were added and the reaction mixture was left stirring at rt over the weekend. EtOAc was added and the reaction mixture was washed with satd. aq NH₄Cl and water. The organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was purified *via* sgc using 3% Et₂O/CH₂Cl₂ as the mobile phase to give 83 mg (51%) of Compound XXXXII.

15



20

Compound XXXXIII

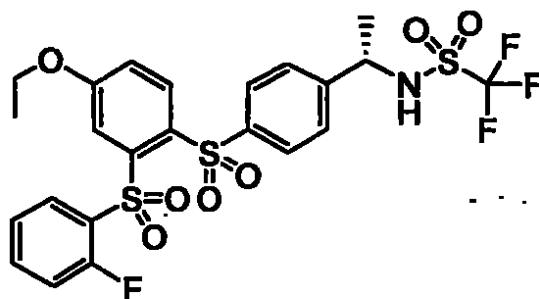
Compound XXXXIII. Compound XXXXI (0.10 g, 0.176 mmol) was dissolved in DMF (2 mL). Sodium hydride (7 mg, ca 1.2 eq) and bromomethylcyclopropane (26 mg, 0.19 mmol) were added and the reaction was stirred at 50 °C for 4 hr then allowed to cool to rt. EtOAc and water were added, and the layers were separated. The organic layer was washed with water and dried with Na₂SO₄. The solvent was

25

a
6000/2

- 93 -

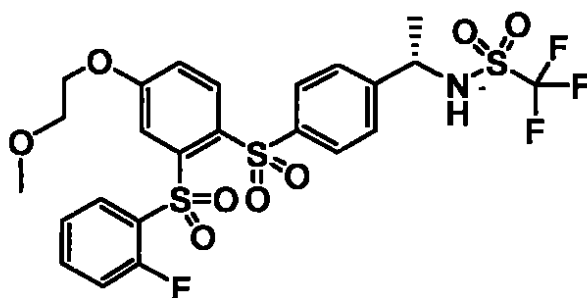
evaporated and the crude product was purified via sgc using 33% EtOAc/Hexanes as the mobile phase to give 15 mg (14%) of Compound XXXXIII.



5

Compound XXXXIV

Compound XXXXIV. Compound XXXXIV was prepared according to the procedure used for Compound XXXXIII using ethyl iodide as the electrophile and stirring the reaction at rt overnight before workup.



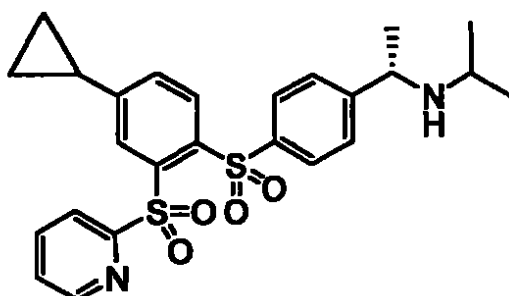
15

Compound XXXXV

Compound XXXXV. Compound XXXXI (0.40 g, 0.70 mmol) was dissolved in DMF (8 mL) and NaH (62 mg, ca 2.2 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min. Sodium iodide (0.52 g, 3.46 mmol) and 2-chloroethyl methyl ether (80 mg, 0.85 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt then 5 h at 110 °C. The reaction mixture was allowed to cool to rt. EtOAc and satd aq NH₄Cl were added and the layers were separated. The organic layer was washed with water and dried with Na₂SO₄. Evaporation of the solvent, followed by sgc using 50% EtOAc/Hexanes as the mobile phase, afforded 0.21 g (48%) of Compound XXXXV.

25

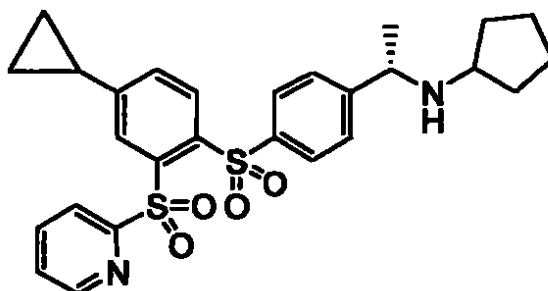
- 94 -



Compound XXXXVI

5 **Compound XXXXVI.** Compound 50 (50 mg, 0.11 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) and acetic acid (7 mg). Acetone (6 mg, 0.13 mmol), and $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36 mg, 0.169) were added, and the reaction mixture was left stirring at rt overnight. EtOAc was added and the reaction mixture was washed with 10% Na_2CO_3 and water. The solvents were evaporated and the crude product was purified via PTLC on SiO_2
10 using EtOAc as the mobile phase. The resulting product was dissolved in EtOAc and HCl in Et_2O was added causing a white precipitate to form. The solvent was removed and the precipitate was washed with Et_2O and dried *in vacuo* to give 32 mg (49%) of compound XXXXVI as a solid.

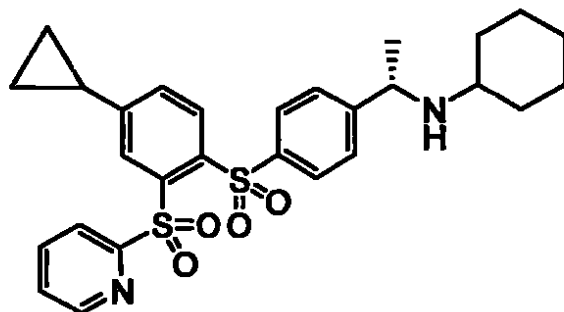
15



Compound XXXXVII

20 **Compound XXXXVII.** Compound XXXXVII was prepared according to the procedure used for compound XXXXVI using cyclopentanone as the carbonyl source.

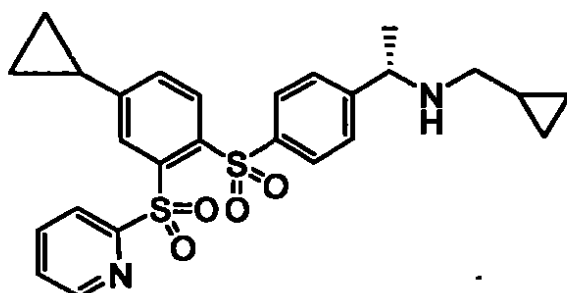
00073



Compound XXXXVIII

5

Compound XXXXVIII. Compound XXXXVIII was prepared according to the procedure used for compound XXXXVI using cyclohexanone as the carbonyl source.

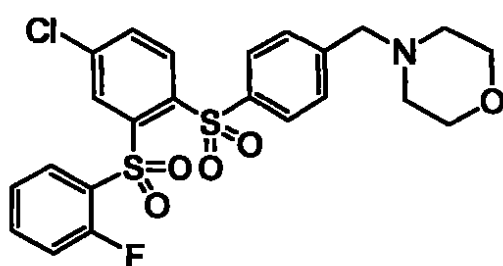


10

Compound XXXXIX

Compound XXXXIX. Compound XXXXIX was prepared according to the procedure used for compound XXXXVI using cyclopropanecarboxaldehyde as the carbonyl source.

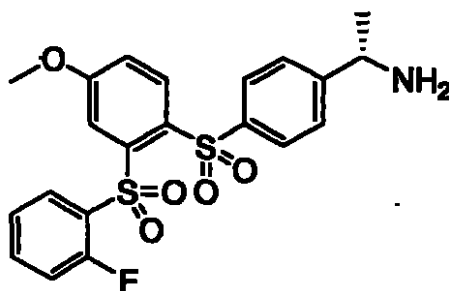
15



Compound XXXXX

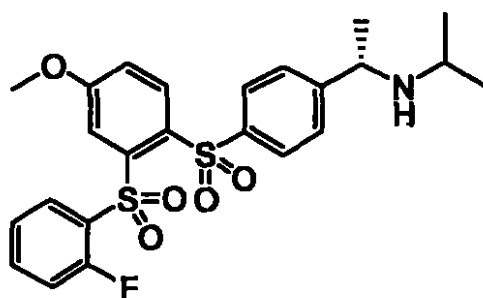
25

Compound XXXXX. Compound XXVIII (0.10 g, 0.197 mmol) was dissolved in a solution of borane in THF (1.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol). The reaction mixture was refluxed for 4 h then allowed to cool to rt. The solution was concentrated. Methanol (5 mL) and 1 M aq HCl (5 mL) were added and the resulting solution was stirred for 5 h at rt. The reaction mixture was concentrated and EtOAc was added. The resulting solution was washed with aq NaOH and water, then dried with Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product was purified via PTLc using 40% EtOAc/Hexanes as the mobile phase. The product isolated from this step was dissolved in EtOAc, and HCl in Et₂O was added causing a precipitate to form. The solvent was removed and the precipitate was washed with Et₂O and dried *in vacuo* to give 22 mg (21%) of Compound XXXXX as a solid.



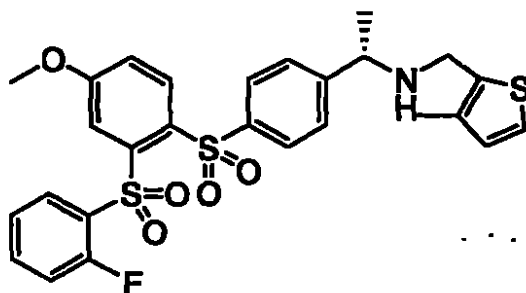
Compound 51

Compound 51 was prepared from Compound 2 according to the procedures in Example 11.



Compound XXXXI

Compound XXXXI. Compound XXXXI was prepared from compound 51 according to the procedure used to prepare compound XXXVI.

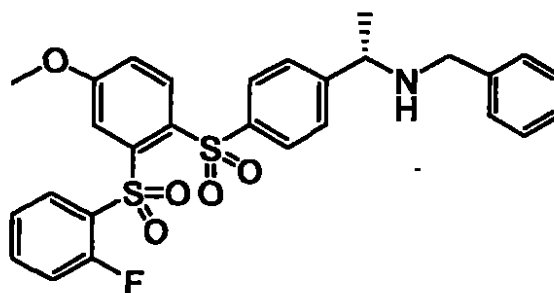
K1
000/12

5

Compound XXXXXII

Compound XXXXXII. Compound XXXXXII was prepared from compound 51 according to the procedure used to prepare compound XXXXVI using 3-methyl-2-thiophenecarboxaldehyde as the carbonyl source.

10

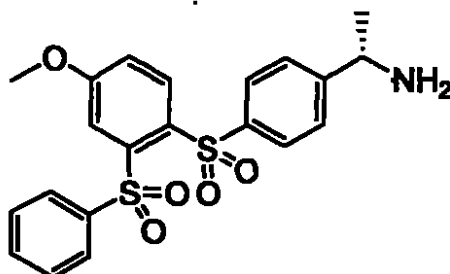


Compound XXXXXIII

15

Compound XXXXXIII. Compound XXXXXIII was prepared from compound 51 according to the procedure used to prepare compound XXXXVI using benzaldehyde as the carbonyl source.

20

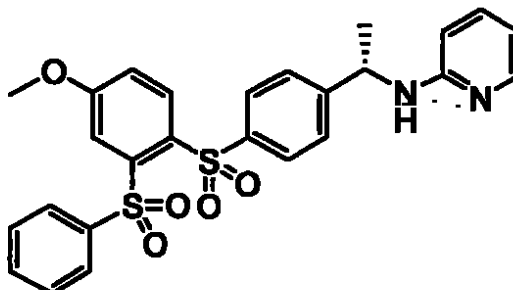


25

Compound 52

Compound 52. Compound 52 was prepared from compound 2 using the procedures in Example II with benzenesulfonyl fluoride as the initial electrophile.

5



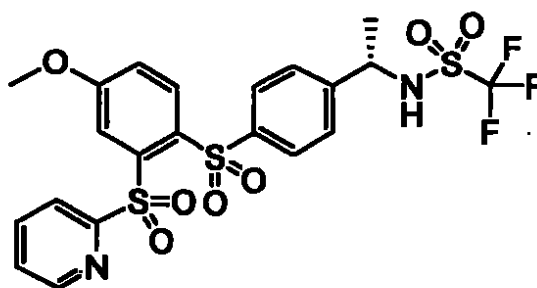
Compound XXXXIV

10

Compound XXXXIV. Compound 52 (0.29 g, 0.67 mmol), cesium carbonate (0.44 g, 1.35 mmol), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (31 mg, 0.034 mmol), dppp (28 mg, 0.068 mmol), and 2-bromopyridine (0.16 g, 1.01 mmol) were dissolved in 11 mL of toluene under N₂ blanket. The reaction mixture was stirred at 80 °C overnight under N₂, then allowed to cool to rt. CH₂Cl₂ was added and the reaction mixture was washed with 2M aq NaHCO₃, water, and brine. The organic layer was dried with Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. The crude product was purified via sgc using EtOAc as the mobile phase. The resulting material was dissolved in EtOAc and a solution of HCl/Et₂O was added. The solvents were evaporated to give 145 mg (42%) of Compound XXXXIV as a solid.

15

20



25

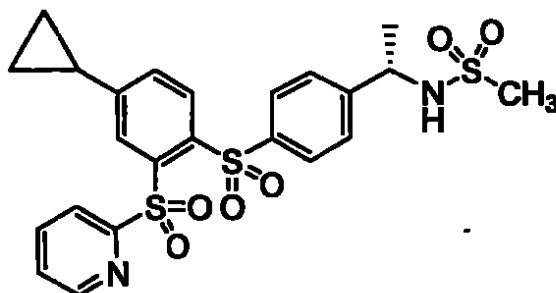
Compound XXXXV

42
00075

- 99 -

Compound XXXXXV. Compound XXXV (0.92 g, 1.67 mmol), was dissolved in methanol (40 mL) and 1.0 M aq NaOH was added (20 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 21 h. The reaction mixture was concentrated and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with 1 M aq HCl, water, and brine, then dried with MgSO₄. The solvent was evaporated and the crude product was purified via sgc using 25%-33% EtOAc/Hexanes as the mobile phase. Compound XXXXXV (0.82 g, 90%) was isolated as an oil.

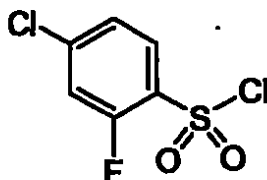
Compound XXXXV: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, 3.9 Hz, 1H), 8.31-8.22 (m, 2H), 8.124 (d, 2.7 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.92 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.92 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.8 (d, NH, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.58 (d, 7.2 Hz, 3H).



Compound XXXXXVI

Compound XXXXXVI. Compound 50 was converted to compound XXXXXVI according to the procedure in Example II.

Compound XXXXXVI: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.31-8.23 (m, 3H), 8.02-7.90 (m, 4H), 4.87-4.78 (d, 7 Hz, 1H), 4.69 (m, 1 H), 2.66 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.51 (d, 7 Hz, 3H), 1.27 -1.17 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H).



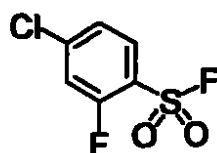
Compound 53

Compound 53. 2-fluoro-4-chloroaniline (22.90 g, 151 mmol) was dissolved in 120 mL of AcOH and 80 mL of concentrated HCl was added with stirring. The

- 100 -

reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of NaNO₂ (27.2 g, 0.4 mol) dissolved in 40 mL of H₂O was added over 10 min. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. In a separate flask, 500 mg of CuCl was dissolved in 200 mL of AcOH. The flask was cooled to 0 °C and SO₂ gas was bubbled into the solution for 40 minutes. The contents of the "aniline" flask were added to the contents of the second flask over 20 minutes causing a vigorous evolution of gas. After the addition was complete, the ice bath was removed, and the reaction mixture was allowed to warm to rt. The reaction mixture was poured into 500 g of chipped ice and the resulting solids were collected, washed and dried to give 26.1 g (73%) of compound 53.

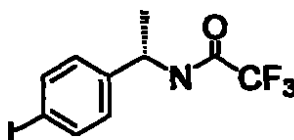
10



Compound 54

Compound 54. Compound 53 (4.0 g, 17.5 mmol) was dissolved in acetone (80 mL) and a solution of potassium fluoride (2.03 g, 35 mmol) in water (40 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt overnight. It was partially concentrated on the rotovap, then partitioned between CH₂Cl₂ and water. Evaporation of the solvent afforded Compound 54 (2.60 g, 70%) as an oil.

20

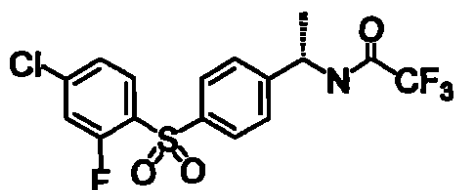


Compound 55

Compound 55. Compound 55 was prepared from α-methyl benzylamine using a procedure similar to that used to prepare compound 1. N-Iodosuccinamide was substituted for DBDMH and the product was recrystallized from isopropanol/water.

25

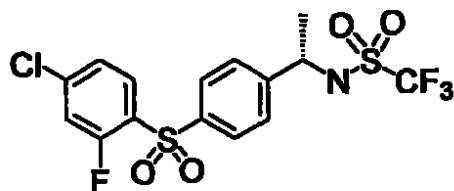
- 101 -



Compound 56

Compound 56. Compound 55 (4.33g, 12.5 mmol) was dissolved in THF (50 mL) and TMEDA (5.6 mL, 37 mmol) was added. The flask was placed under N₂ blanket and cooled to 0 °C. A solution of isopropyl magnesium chloride (2.0 M in THF, 15 mL, 30 mmol) was added via syringe over 6 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The resulting solution was transferred via cannula into a flask containing compound 53 (15 mmol) in an ice-water bath over 15 min. The reaction mixture was left stirring at 0 °C for 1.5 h. Aq NH₄Cl was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine and dried with MgSO₄. The solvents were evaporated and the crude product was purified via sgc using 1:4 EtOAc/Hexanes as the mobile phase. Solid compound 56 (3.5 g, 68%) was obtained.

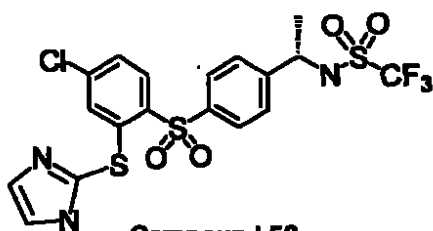
15



Compound 57

Compound 57. Compound 56 was converted to compound 57 using hydrolysis and sulfonylation procedures similar to those described in Example II.

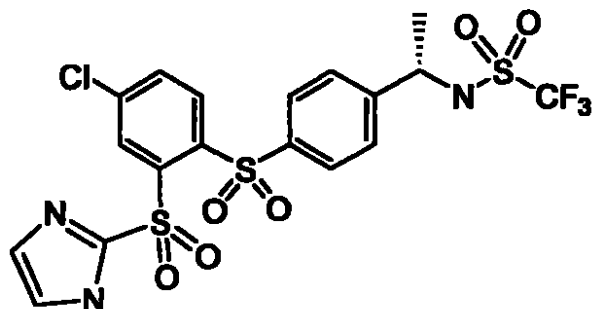
20



Compound 58

- 102 -

Compound 58. Compound 57 (0.10g, 0.22 mmol) was dissolved in 1 mL of dioxane and 2-mercaptoimidazole was added (28 mg, 0.28 mmol). Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 18 mg) was added and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 8 h. The reaction mixture was quenched with ice and extracted with EtOAc. The organic layer was dried with MgSO₄ and the solvents were evaporated. The crude product was purified via sgc using a 5:95 MeOH/CH₂Cl₂ mobile phase to give 18 mg (15%) of compound 58 as product.



Compound XXXXXVII

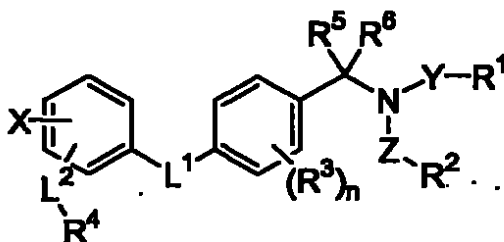
Compound XXXXXVII. Compound 57 was oxidized to compound XXXXXVII using a procedure similar to that used to oxidize Compound XIX to compound XXI.

It will be understood that various modifications may be made to the embodiments and examples disclosed herein. Therefore, the above description should not be construed as limiting, but merely as exemplifications of preferred embodiments. Those skilled in the art will envision various modifications within the pe and spirit of the claims appended hereto.

74
000/1?

We claim:

1. A compound of the formula



5

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein:

- 10 R^1 is H, alkyl, haloC₁-C₆ alkyl, cycloalkyl, cycloalkylNH-, arylalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, N(R²)₂, or NR²aryl, unsubstituted aryl or aryl substituted with one to three X;

R^2 is the same or different in each occurrence and is independently selected from H or C₁-C₆ alkyl;

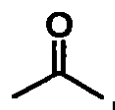
R^3 is H, C₁-C₆ alkyl, Cl, F, CF₃, OCF₂H, OCF₃, OH or C₁-C₆ alkoxy;

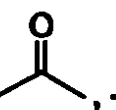
- 15 R^4 is H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, cycloalkyl, alkenyl, aryl, benzyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylNH-, heteroarylNH-, cycloalkylNH-, N(R²)₂, or NR²aryl, said alkyl, alkoxy, cycloalkyl, alkenyl, phenyl or heteroaryl optionally substituted with one to three X;

R^5 is H or C₁-C₆ alkyl;

- 20 R^6 is H or C₁-C₆ alkyl; or

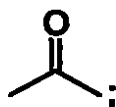
R^5 and R^6 taken together with the carbon atom form a carbonyl group;

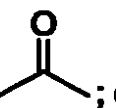
L^1 is C₁-C₆ alkylene, C₂-C₆ alkenylene, C(R²)₂, , -CHOR²-, NOR⁵-, -SO₂-, -SO-, -S-, -O-, -NR²-, -C(O)NR²-, -NR²C(O)-, -CHCF₃- or -CF₂-;

- 25 L^2 is a covalent bond, C₁-C₆ alkylene, -C(R²)₂-, , -CHOR²-, -C(R²)OH, NOR⁵-, -SO₂-, -NR²SO₂-, -SO-, -S-, -O-, -SO₂NR²-, -N(R²)-, -C(O)NR² or -NR²C(O)-;

- 104 -

X is the same or different, and is independently selected from H, halogen, CF_3 , CN, OCF_2H , OCF_2CF_3 , OCF_3 , OR^2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, cycloalkyl, cycloalkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, O-cycloalkyl, cycloalkylamino, cycloalkylalkoxy, heteroalkyl, $-\text{OSO}_2\text{R}^2$, $-\text{COOR}^2$, $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NHR^2 , arylNH-, $\text{N}(\text{R}^2)_2$, or NR^2 aryl;

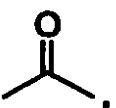
5 Y is a covalent bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-$, or ;

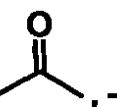
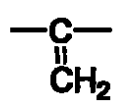
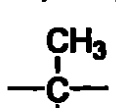
Z is a covalent bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-$ or ; or

Y, R^1 , Z and R^2 can be taken together with the nitrogen atom to form a heterocycloalkyl; with the proviso that if Y is a covalent bond, R^1 cannot form a N-N bond with the nitrogen atom; and

10 n is an integer of 0 to 4.

2. A compound according to claim 1 wherein

15 L^1 is $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3$, , $-\text{C}=\text{NOR}^2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHOH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ or $-\text{S}=\text{O}$;

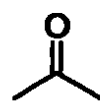
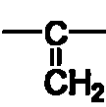
L^2 is $-\text{SO}_2-$, , $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, , $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$ or ;

20 R^1 is H, $-\text{CH}_3\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHC}_4\text{H}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, thiophenyl, morpholinyl, cyclopropyl, benzyl, naphthyl, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NHphenyl, 3,5-difluorophenyl, phenyl, N-cyclopentyl or $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 is H or CH_3 ;

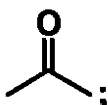
25 R^4 is furanyl, pyridyl, pyrimidyl, thiophenyl, quinolyl, t-butoxy, alkoxy, cyclohexyl, phenyl, tolyl, C_3H_7 , dimethylpyrimidyl, trifluoromethoxyphenyl, morpholinylphenyl or CH_3 ; with the proviso that when R^4 is t-butoxy, L^2 must be

000/8


, -CH₂-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂- or 
, all of the above optionally substituted with one to three substituents, which are the same or different and are independently selected from X;

R⁵ and R⁶ are independently H or CH₃;

X is H, Cl, CF₃, OCH₃, OCF₃, OCF₂H, CH₃ or C₁-C₆ cycloalkyl;

Y is -SO₂- or ;

Z is a covalent bond; or

R¹, Y, R² and Z taken together with the nitrogen atom form a morpholinyl group.

3. The compound according to claim 2 wherein

L¹ is -SO₂- or -CH₂-;

L² is -SO₂-;

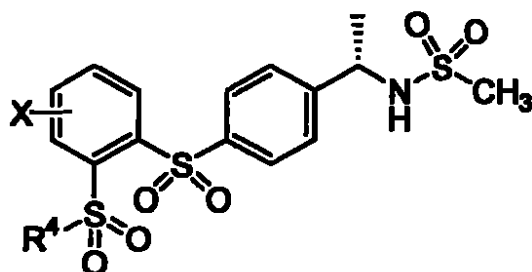
R¹ is CH₃ or CF₃; and

R⁴ is phenyl, pyrimidyl or pyridyl, each of said phenyl, pyrimidyl or pyridyl optionally substituted with one to three substituents which are the same or different, and are independently selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, OH, CF₃ and halogen.

4. The compound according to claim 3 wherein the phenyl in R⁴ is substituted with OCH₃ or halogen.

5. The compound according to claim 4 wherein the halogen is selected from fluorine and chlorine.

6. The compound according to Claim 1 of the formula



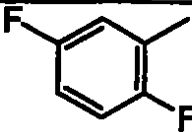
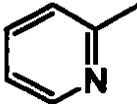
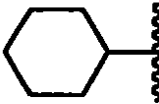
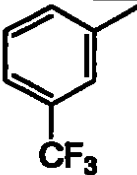
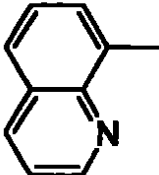
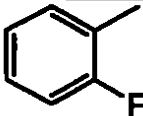
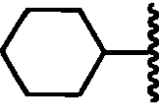
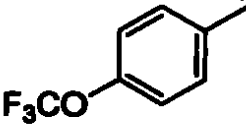
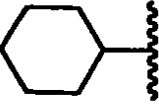
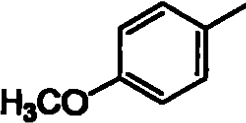
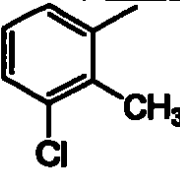
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug;

5 wherein X and R⁴ are as shown in the table below:

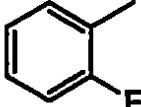
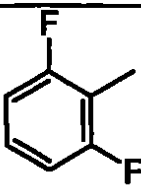
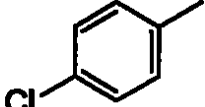
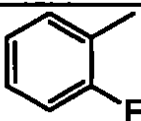
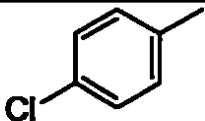
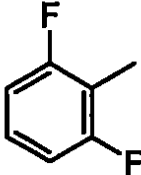
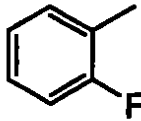
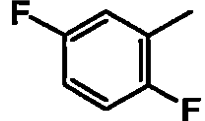
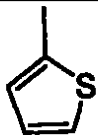
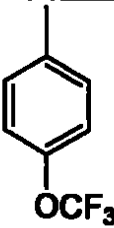
	X	R ⁴
	OCH ₃	
	OCH ₃	
	OCF ₂ H	
	OCH ₃	
	CH ₃	
	OCH ₃	
	OCF ₃	
	Cl	

76
000/19

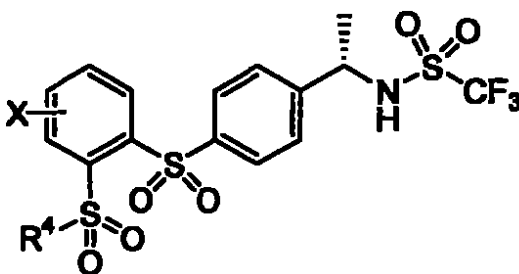
	X	R ⁴
	Cl	
	OCH ₃	
	CH ₃	
	Cl	
	OCH ₃	
	OCH ₃	
	OCH ₃	C ₃ H ₇
	CF ₃	
	CF ₃	
	CF ₃	
	CF ₃	
	Cl	

	X	R ⁴
	Cl	
	Cl	
	Cl	
	Cl	
	Cl	
	Cl	C ₃ H ₇
	OCF ₃	
	OCF ₃	
	OCF ₃	
	OCH ₃	
	OCH ₃	
	CH ₃	

17
0003/0

	X	R ⁴
	Cl	
	Cl	
	OH	
	OH	
	OCF ₂ H	
	H	
	H	
	H	
	H	
	H	

7. The compound according to Claim 1 of the formula

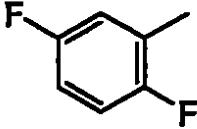
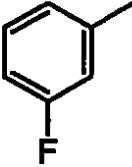
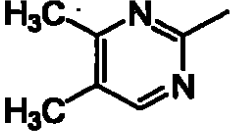
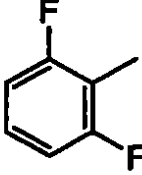
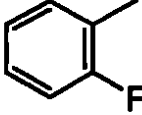
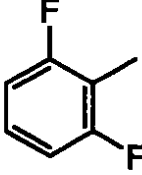
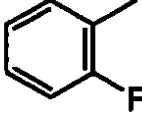
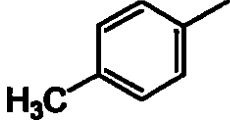
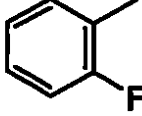
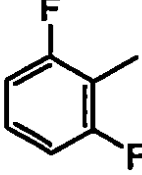
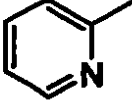


a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of
 5 the compound or of said prodrug;
 wherein X and R⁴ are as shown in the table below:

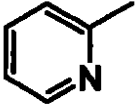
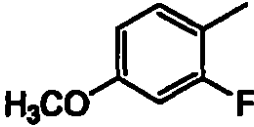
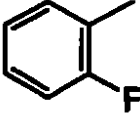
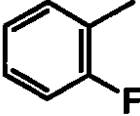
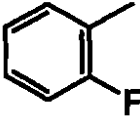
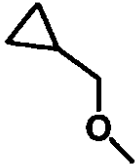
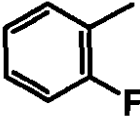
	X	R ⁴
	CF ₃	
	Cl	
	Cl	
	CF ₃	
	CF ₃	
	CF ₃	

18

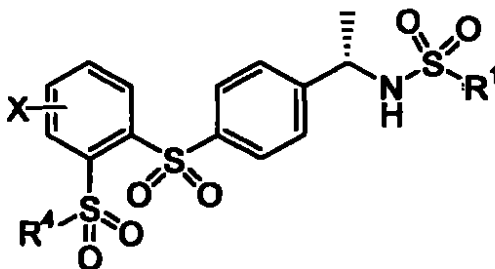
000/3₁

	Cl	
	Cl	
	Cl	
	Cl	
	OCF ₃	
	OCH ₃	
	CH ₃	
	CH ₃	
	H	
	H	
	Cl	

- 112 -

	CF ₃	
	Cl	
	OCH ₃	
	OH	
	OCH(CH ₃) ₂	
		

8. The compound according to Claim 1 of the formula



5

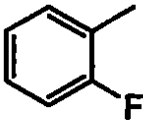
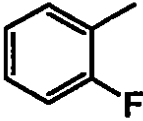
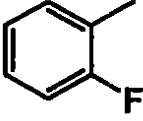
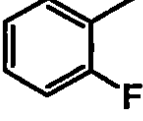
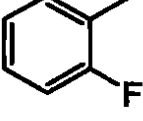
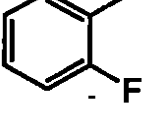
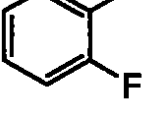
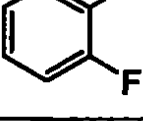
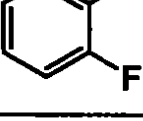
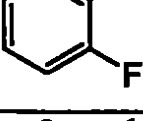
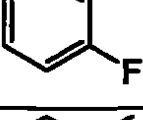
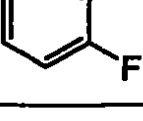
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug;

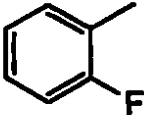
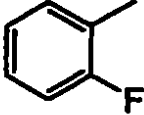
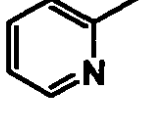
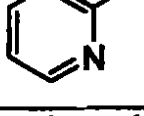
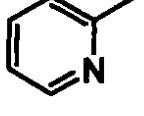
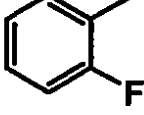
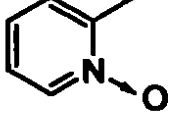
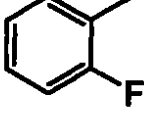
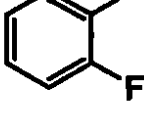
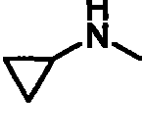
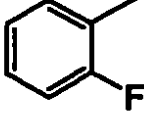
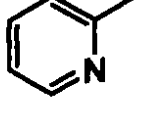
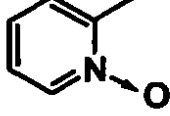
wherein X, R¹ and R⁴ are as shown in the table below:

10

19

0008/2

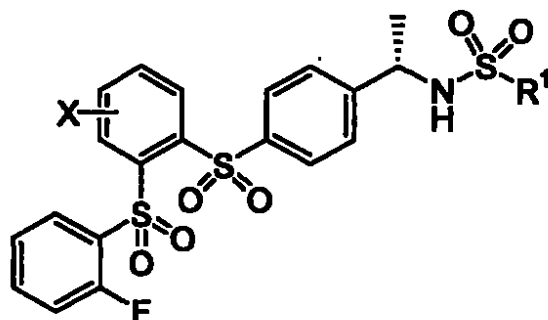
	X	R ¹	R ⁴
	OCH ₃	CH ₃	
	OCF ₂ H	CH ₃	
	CH ₃	CH ₃	
	Cl	CH ₃	
	CF ₃	CF ₃	
	Cl	CF ₃	
	CF ₃	CH ₃	
	Cl	N(CH ₃) ₂	
	OCF ₃	CH ₃	
	OCF ₃	CF ₃	
	CH ₃	CF ₃	
	Cl	CH ₃	

	X	R ¹	R ⁴
	H	CH ₃	
	H	CF ₃	
	Cl	CF ₃	
	CF ₃	CF ₃	
		CF ₃	
		CF ₃	
		CF ₃	
	CN	CF ₃	
	NH ₂	CF ₃	
		CF ₃	
	Cl	CF ₃	
	Cl	CF ₃	

	X	R ¹	R ²
		CF ₃	
	CN	CF ₃	
	-CONH ₂	CF ₃	
	-OCH ₃	CF ₃	
	-OH	CF ₃	
		CF ₃	
		CF ₃	
	H ₃ C-CH ₂ -O-	CF ₃	
	H ₃ C-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	CF ₃	
	OCH ₃	CF ₃	
		CH ₃	

9. The compound according to Claim 1 of the formula

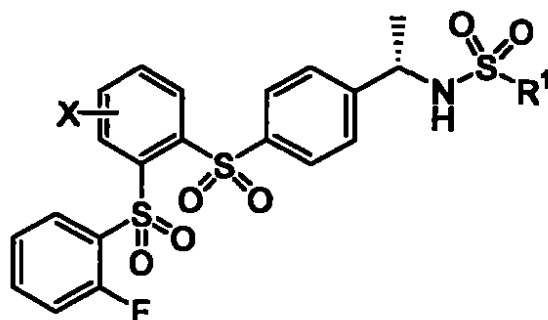
- 116 -



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is OCH₃ and R¹ is CH₃.

5

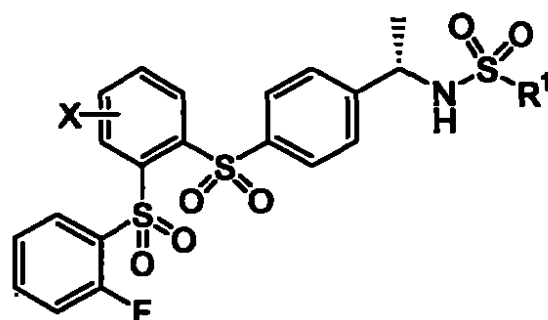
10. The compound according to Claim 1 of the formula



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is OCF₂H and R¹ is CH₃.

10

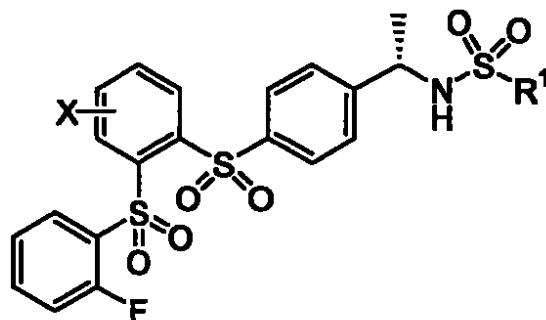
11. The compound according to Claim 1 of the formula



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is CH₃ and R¹ is CH₃.

15

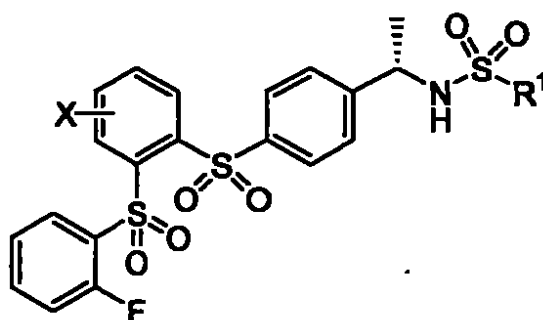
12. The compound according to Claim 1 of the formula

81
000/

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is Cl and R¹ is CH₃.

5

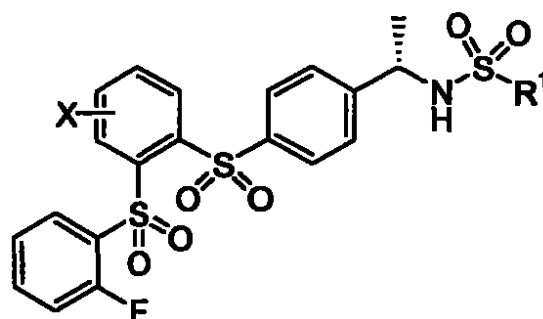
13. The compound according to Claim 1 of the formula



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is CF₃ and R¹ is CF₃.

10

14. The compound according to Claim 1 of the formula

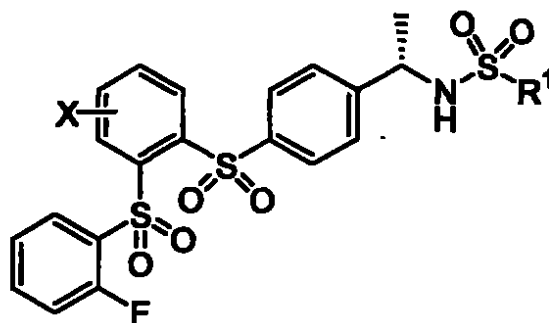


a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is Cl and R¹ is CF₃.

15

15. The compound according to Claim 1 of the formula

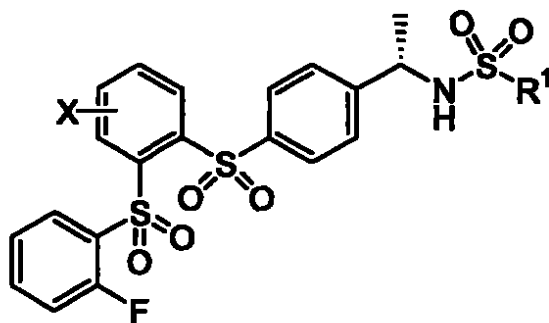
- 118 -



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is CF₃ and R¹ is CH₃.

5

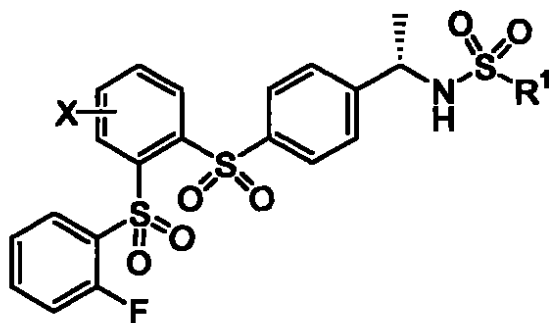
16. The compound according to Claim 1 of the formula



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is Cl and R¹ is N(CH₃)₂.

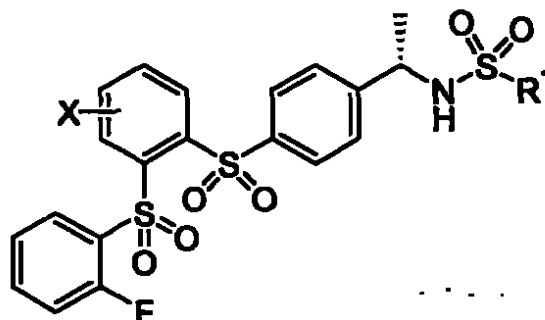
10

17. The compound according to Claim 1 of the formula



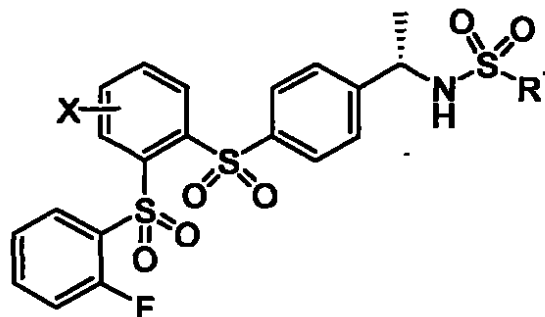
15 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is OCF₃ and R¹ is CH₃.

18. The compound according to Claim 1 of the formula



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of
5 the compound or of said prodrug; wherein X is OCF₃ and R¹ is CF₃.

19. The compound according to Claim 1 of the formula

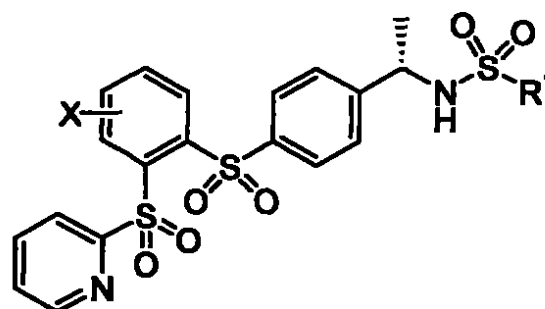


10

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of
the compound or of said prodrug; wherein X is CH₃ and R¹ is CF₃.

20. The compound according to Claim 1 of the formula

15

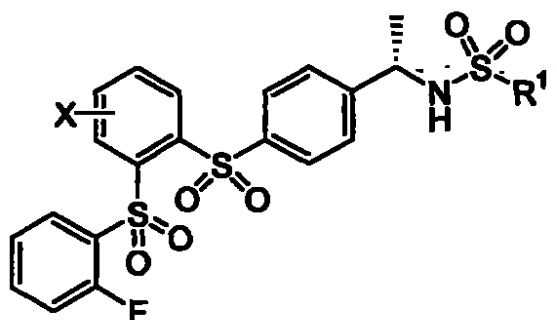


- 120 -

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is cyclopropyl and R¹ is CF₃.

21. The compound according to Claim 1 of the formula

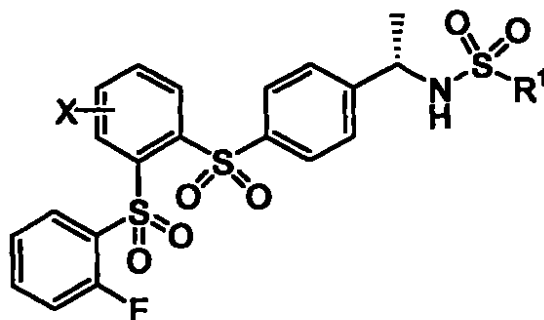
5



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is H and R¹ is CH₃.

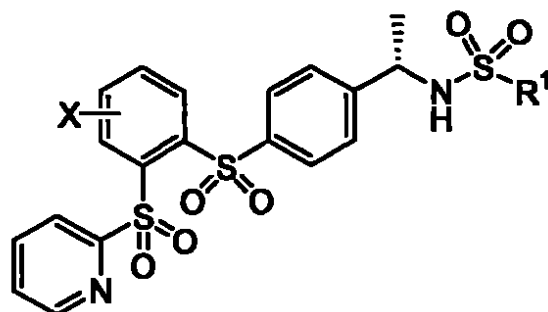
10

22. The compound according to Claim 1 of the formula



15 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is H and R¹ is CF₃.

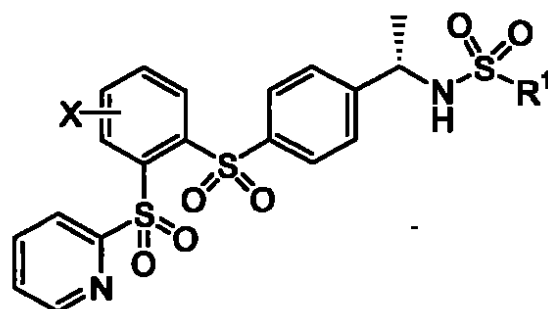
23. The compound according to Claim 1 of the formula



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is Cl and R¹ is CF₃.

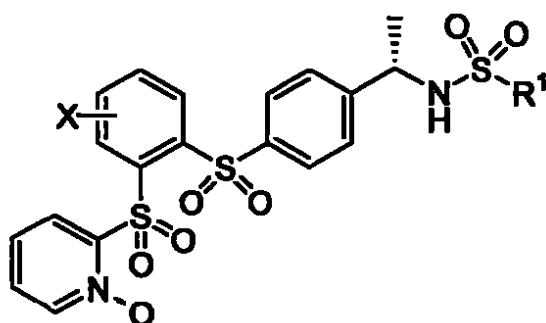
5

24. The compound according to Claim 1 of the formula



10 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is CF₃ and R¹ is CF₃.

25. The compound according to Claim 1 of the formula



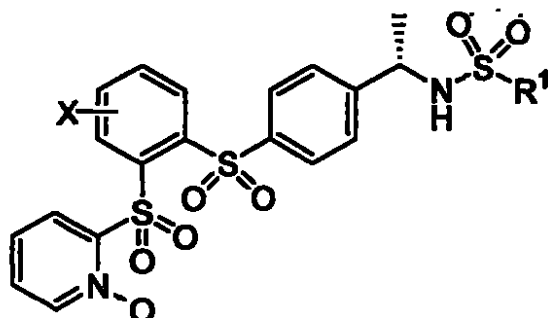
15

- 122 -

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is cyclopropyl and R¹ is CF₃.

26. The compound according to Claim 1 of the formula

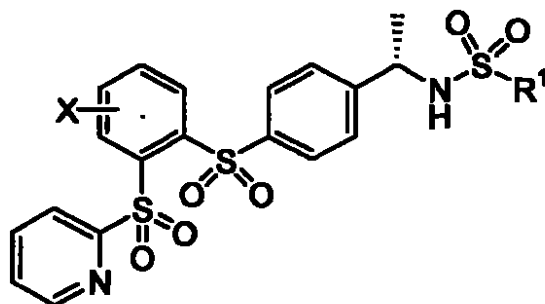
5



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is Cl and R¹ is CF₃.

10

27. The compound according to Claim 1 of the formula

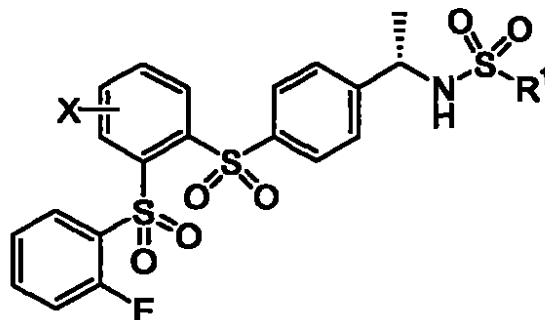


15

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is cyclopropyl and R¹ is CH₃.

28. The compound according to Claim 1 of the formula

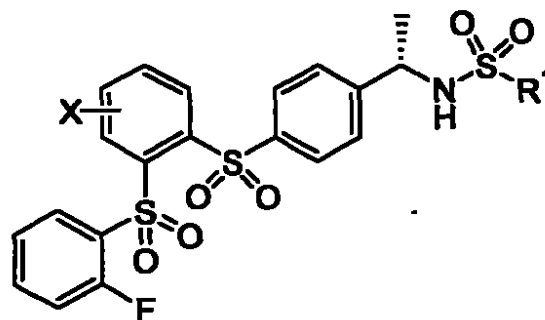
20

84
000/87

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is cyclopropyl and R¹ is CF₃.

5

29. The compound according to Claim 1 of the formula



10 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; wherein X is cyclopropyl and R¹ is CH₃.

30. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

15

31. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, according to claim 7 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20

32. A method of stimulating cannabinoid CB₂ receptors in a mammal comprising administering to a mammal having CB₂ receptors an effective CB₂ receptor stimulating amount of a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug,
5 according to Claim 1.

33. A method of treating cancer, inflammatory diseases, immunomodulatory diseases, or respiratory diseases comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound, a prodrug
10 thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, according to claim 1.

34. A method of treating cutaneous T cell lymphoma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, glaucoma, diabetes,
15 sepsis, shock, sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, retinal disease, scleroderma, osteoporosis, renal ischemia, myocardial infarction, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, hepatitis, glomerulonephritis, cryptogenic fibrosing alveolitis, psoriasis, atopic dermatitis, vasculitis, allergy, seasonal allergic rhinitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, reversible
20 airway obstruction, adult respiratory distress syndrome, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchitis, colitis, coronary artery disease, melanoma, transplant rejection, graft versus host disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves disease, myasthenia gravis or Goodpasture's syndrome comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound, a prodrug
25 thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, according to claim 1.

35. The method of claim 32 wherein the condition or disease treated is selected from rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, seasonal allergic rhinitis and
30 chronic obstructive pulmonary disease.

36. A pharmaceutical composition made by combining the compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the

85

000/8

- 125 -

compound or of said prodrug, of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

37. A process for making a pharmaceutical composition comprising
5 combining a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

38. A method of treating rheumatoid arthritis which comprises co-
10 administration of a compound selected from the class consisting of a COX-2 inhibitor, a COX-1 inhibitor, an immunosuppressive, a steroid, an anti-TNF- α compound or other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 1.

15 39. A method of treating rheumatoid arthritis which comprises co-administration of a compound selected from the class consisting of a COX-2 inhibitor, a COX-1 inhibitor, an immunosuppressive, a steroid, an anti-TNF- α compound, a PDE IV inhibitor or other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt,
20 solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 7.

40. The method of Claim 38 wherein the COX-2 inhibitor is Celebrex or Vioxx, the COX-1 inhibitor is Feldene, the immunosuppressive is methotrexate, leflunimide, sulfasalazine or cyclosporin, the steroid is β -methasone and the anti-TNF- α compound is Enbrel or Remicade.

25

41. The method of Claim 39 wherein the COX-2 inhibitor is Celebrex or Vioxx, the COX-1 inhibitor is Feldene, the immunosuppressive is methotrexate, leflunimide, sulfasalazine or cyclosporin, the steroid is β -methasone and the anti-TNF- α compound is Enbrel or Remicade.

- 126 -

42. A composition for treating rheumatoid arthritis which comprises a compound selected from the class consisting of a COX-2 inhibitor, a COX-1 inhibitor, an immunosuppressive, a steroid, an anti-TNF- α compound or other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis and a compound, a
5 prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 1.

43. A composition for treating rheumatoid arthritis which comprises a compound selected from the class consisting of a COX-2 inhibitor, a COX-1 inhibitor,
10 an immunosuppressive, a steroid, an anti-TNF- α compound or other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 7.

15 44. The composition of Claim 42 wherein the COX-2 inhibitor is Celebrex or Vioxx, the COX-1 inhibitor is Feldene, the immunosuppressive is methotrexate, leflunimide, sulfasalazine or cyclosporin, the steroid is β -methasone and the anti-TNF- α compound is Enbrel or Remicade.

20 45. The composition of Claim 43 wherein the COX-2 inhibitor is Celebrex or Vioxx, the COX-1 inhibitor is Feldene, the immunosuppressive is methotrexate, leflunimide, sulfasalazine or cyclosporin, the steroid is β -methasone and the anti-TNF- α compound is Enbrel or Remicade.

25 46. A method of treating multiple sclerosis which comprises co-administration of a compound selected from Avonex, Betaseron, Copaxone or other compounds indicated for the treatment of multiple sclerosis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 1.

30 47. A method of treating multiple sclerosis which comprises co-administration of a compound selected from Avonex, Betaseron, Copaxone or other

36
000/0

compounds indicated for the treatment of multiple sclerosis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 7.

5 48. A composition for treating multiple sclerosis which comprises a compound selected from Avonex, Betaseron, Copaxone or other compounds indicated for the treatment of multiple sclerosis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 1.

10

 49. A composition for treating multiple sclerosis which comprises a compound selected from Avonex, Betaseron, Copaxone or other compounds indicated for the treatment of multiple sclerosis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 7.

15

 50. A method of treating psoriasis which comprises co-administration of a compound selected from the class consisting of an immunosuppressive, a steroid, an anti-TNF- α compound or other classes of compounds indicated for the treatment of psoriasis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 1.

20

 51. A method of treating psoriasis which comprises co-administration of a compound selected from the class consisting of an immunosuppressive, a steroid, an anti-TNF- α compound or other classes of compounds indicated for the treatment of psoriasis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 7.

25

 52. The method of Claim 50 wherein the immunosuppressive is methotrexate, leflunimide, sulfasalazine or cyclosporin, the steroid is β -methasone and the anti-TNF- α compound is Enbrel or Remicade.

- 128 -

53. The method of Claim 51 wherein the immunosuppressive is methotrexate, leflunimide, sulfasalazine or cyclosporin, the steroid is β -methasone and the anti-TNF- α compound is Enbrel or Remicade.

54. A composition for treating psoriasis which comprises a compound
5 selected from the class consisting of an immunosuppressive, a steroid, an anti-TNF- α compound or other classes of compounds indicated for the treatment of psoriasis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 1.

10 55. A composition for treating psoriasis which comprises a compound selected from the class consisting of an immunosuppressive, a steroid, an anti-TNF- α compound or other classes of compounds indicated for the treatment of psoriasis and a compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug, as defined in Claim 7.

15

56. The composition of Claim 54 wherein the immunosuppressive is methotrexate, leflunimide, sulfasalazine or cyclosporin, the steroid is β -methasone and the anti-TNF- α compound is Enbrel or Remicade.

20

57. The composition of Claim 55 wherein the immunosuppressive is methotrexate, leflunimide, sulfasalazine or cyclosporin, the steroid is β -methasone and the anti-TNF- α compound is Enbrel or Remicade.

ALO B81K
M2 24

07 88

00091

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre
"LIGANDOS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDE"

Solicitada por:

SCHERING CORPORATION, residente en
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey
07033-0530, E. U. DE NORTEAMERICA

LIGANDOS DEL RECEPTOR DE CANABINOIDE

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a ligandos del receptor de canabinoide y, más particularmente, a compuestos que se unen a los receptores de canabinoide (CB₂). Los compuestos de acuerdo con la presente invención exhiben, en general, actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora y son útiles en el tratamiento de condiciones caracterizadas por inflamación e irregularidades inmunomoduladoras. Algunos ejemplos de condiciones que pueden tratarse incluyen, sin carácter limitativo, artritis reumatoide, asma, alergia, soriasis, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, cáncer, glaucoma, osteoporosis, isquemia renal, infarto cerebral, isquemia cerebral y nefritis. La invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

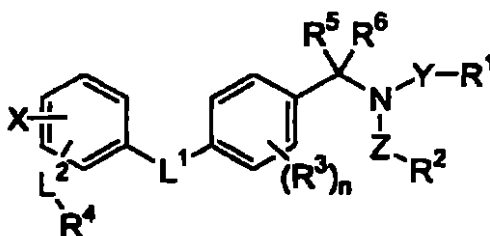
Los receptores de canabinoide pertenecen a la súper familia de los receptores acoplados a la proteína G. Se clasifican en los receptores de CB₁ neuronales en forma predominante y los receptores de CB₂ periféricos en forma predominante. Mientras que los efectos de los receptores de CB₁ se asocian principalmente con el sistema nervioso central, se considera que los receptores de CB₂ tienen efectos periféricos relacionados con la constricción bronquial, la inmunomodulación y la inflamación. Como tales, se espera que un agente que se une a un receptor de CB₂ selectivo posea utilidad terapéutica en el control de enfermedades asociadas con la inflamación, la inmunomodulación y la constricción bronquial como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, infarto cerebral, isquemia cerebral, nefritis, trastornos inflamatorios de los pulmones y del tracto gastrointestinal, y trastornos de las vías respiratorias como obstrucción

respiratoria reversible, asma crónica y bronquitis (ver, por ejemplo, R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6(8), (1999), 635).

Se han desarrollado varios compuestos que se reportaron, que interactúan con los receptores de CB_2 y/o que poseen, *inter alia*, actividad antiinflamatoria asociada con los receptores de canabinoide. Ver, por ejemplo, las Patente de los Estados Unidos Nos. 5.338.753, 5.462.960, 5.532.237, 5.925.768, 5.948.777, 5.990.170, 6.013.648 y 6.017.919.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptables para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en la cual:

R^1 es H, alquilo, haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo, NHcicloalquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, $N(R^2)_2$, o NR^2 arilo, arilo no sustituido o arilo sustituido con uno a tres X;

R^2 es igual o diferente en cada caso y se selecciona en forma independiente de H o alquilo de C_1-C_6 ;

R^3 es H, alquilo de C_1-C_6 , Cl, F, CF_3 , OCF_2H , OCF_3 , OH o alcoxi de C_1-C_6 ;

R^4 es H, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , cicloalquilo, alquenilo, arilo, bencilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo, $N(R^2)_2$, o NR^2 arilo, dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alquenilo, fenilo o heteroarilo se sustituyen en forma opcional con uno a tres X;

R^5 es H o alquilo de C_1-C_6 ;

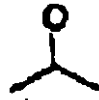
R^6 es H o alquilo de C_1-C_6 ;

R^5 y R^6 juntos con el átomo de carbono forman un grupo carbonilo;

L^1 es alquileo de C_1-C_6 , alquenido de C_2-C_6 , $(C(R^2)_2)$, , $-CHOR^2$, $-NOR^2$, $-SO_2$, $-SO$, $-S$, $-O$, $-N(R^2)_2$, $-C(O)NR^2$, $-NR^2C(O)$, $-CHCF_3$ o $-CF_2$;

L^2 es un enlace covalente, alquileo de C_1-C_6 , $-C(R^2)_2$, , $-CHOR^2$, $C(R^2)OH$, $-NOR^2$, $-SO_2$, $-NR^2SO_2$, $-SO$, $-S$, $-O$, $-SO_2NR^2$, $-N(R^2)$, $-C(O)NR^2$, o $-NR^2C(O)$;

X es igual o diferente y se selecciona en forma independiente de H, halógeno, CF_3 , CN, OCF_2H , OCF_2CF_3 , OCF_3 , OR^2 , alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 alcoxi, O-cicloalquilo, cicloalquilamino, cicloalquilalcoxi, heteroarilo, OSO_2R^2 , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NHR^2 , NH-arilo, $N(R^2)_2$, o NR^2 arilo;

Y es un enlace covalente, $-CH_2$, $-SO_2$, o  ;

Z es un enlace covalente, $-CH_2$, $-SO_2$, o  ; o

Y, R^1 , Z y R^2 pueden unirse con el átomo de nitrógeno para formar un heterocicloalquilo; con la condición de que si Y es un enlace covalente, R^1 no puede formar un enlace N-N con el átomo de nitrógeno; y

n es un entero de 0 a 4.

Los ligandos del receptor de canabinoide de acuerdo con la presente invención poseen actividad antiinflamatoria y/o actividad inmunomoduladora y son útiles en el tratamiento de varias condiciones médicas que incluyen, por ejemplo, linfoma de las células T cutáneas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, glaucoma, diabetes, osteoporosis, isquemia renal,

infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, nefritis, hepatitis, glomerulonefritis, aveolitis fibrosa criptogénica, soriasis, dermatitis atópica, vasculitis, alergia, rinitis alérgica estacional, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria de intestino, obstrucción reversible de las vías aéreas, síndrome de distress respiratorio en adultos, asma, enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD) o bronquitis. Se contempla que un compuesto de esta invención puede ser útil en el tratamiento de más de las enfermedades enumeradas.

En forma adicional, un compuesto de la presente invención puede co-administrarse o utilizarse en combinación con drogas anti-reumáticas que modifican la enfermedad (DMARDS) como metotrexato, azatioprina leflunomida, penicilamina, sales de oro, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida y otras drogas similares. Además, pueden co-administrarse con o utilizarse en combinación con NSAIDS como piroxicam, naproxeno, indometacina, ibuprofeno y similares; inhibidores selectivos de COX-2 como Vioxx® y Celebrex®; inhibidores de COX-1 como Feldene; inmunosupresores como esteroides, ciclosporina, Tacrolimus, rapamicina, muromonab-CD3 (OKT3), Basiliximab y similares; modificadores de la respuesta biológica (BRMs) como Enbrel, Remicade, antagonistas de IL-1, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, moléculas anti-adhesión y similares; y otros agentes antiinflamatorios como inhibidores de p38 quinasa, inhibidores de PDE4, inhibidores de TACE, antagonistas del receptor de quimiocina, Thalidomide y otros inhibidores de moléculas pequeñas de producción pro-inflamatoria de citoquinas. Además, pueden administrarse en forma concomitante con o utilizarse en combinación con antagonistas de H1 como Claritin, Clarines, Zyrtec, Allegra, Benadryl, y otros antagonistas de H1. Otras drogas con las que los compuestos de la invención pueden administrarse en forma concomitante o en combinación con éstas incluyen Anaprox, Arava, Arthrotec, Azulfidine, Aspirina; Cataflam, Celestone Soluspan, Clinoril, Acetato de Cortone, Cuprimina, Daypro,

a2
0009

Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid. Naprosyn, Gengraf, Hydrocortone, Imuran, Indocin, Lodine, Motrin, Myochrysine. Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis, Oruvail, Pediapred, Plaquenil, Prelone. Relafen, Solu-Medrol. Tolectin, Trilisate, y Voltaren. Éstas incluyen cualquiera de las formulaciones de las drogas mencionadas con anterioridad.

Para el tratamiento de la esclerosis múltiple, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma concomitante o utilizarse en combinación con Avonex, Betaseron, Rebif y Copaxone. Éstas incluyen cualquiera de las formulaciones de las drogas mencionadas con anterioridad.

Para el tratamiento de la soriasis, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma concomitante o en forma combinada con esteroides, metotrexato, ciclosporina, Xanelin, Amivere, análogos de la Vitamina D, retinoides de aplicación tópica, compuestos anti-TNF- α y otras drogas indicadas para esta condición. Éstas incluyen cualquiera de las formulaciones de las drogas mencionadas con anterioridad.

Para el tratamiento del asma, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma concomitante o en forma combinada con Singulair, Accolate, Albuterol, y otras drogas indicadas para esta enfermedad. Éstas incluyen cualquiera de las formulaciones de las drogas mencionadas con anterioridad.

Para el tratamiento de la enfermedad de inflamación intestinal, o la enfermedad de Crohn, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma concomitante o en forma combinada con sulfasalazina, budesonida, mesalamina y otras drogas indicadas para estas enfermedades. Éstas incluyen cualquiera de las formulaciones de las drogas mencionadas con anterioridad.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se defina de otro modo, las siguientes definiciones se aplicarán en la totalidad de la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R²) ocurre más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los demás casos. Además, las combinaciones de los sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si dichas combinaciones producen compuestos estables.

"Alquilo" se refiere a cadenas de alquilo rectas o ramificadas de 1 a 12 átomos de carbono. El término incluye sus isómeros como isopropilo, isobutilo, sec-butilo, etc.

"Haloalquilo" se refiere a un alquilo que tiene 1 ó más átomos halo.

"Heteroalquilo" se refiere a una cadena de alquilo recta o ramificada formada por desde 1 hasta 12 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S.

"Cicloalquilo", según se lo utiliza aquí, se refiere a un sistema de anillo alifático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3 anillos, que incluye, sin carácter limitativo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y adamantilo, entre otros.

"Heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo que contiene uno o más heteroátomos.

"Ariilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos incluyen fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo.

"Arlalquilo" se refiere a un grupo en el cual el arilo y el alquilo son como se los describió con anterioridad. Ejemplos no limitativos de grupos arlalquilo apropiados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftenilmetilo. El enlace al grupo funcional de origen es a través del alquilo.

"Heteroarilo" se refiere a un anillo simple o un grupo heteroaromático benzofusionado de 5 a 10 átomos formado por 1 a 9 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos seleccionados en forma independiente del grupo que consiste de N, O y S. Los N-óxidos de los nitrógenos del anillo también se incluyen, como también los compuestos en los cuales un nitrógeno del anillo se sustituye con un grupo alquilo de C₁-C₈, para formar una amina cuaternaria. Ejemplos de grupos heteroarilo de anillo simple son piridilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, primidilo, piridazinilo y triazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo benzofusionados son indolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, benzotienilo (es decir, tionaftenilo), bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, y benzofurazanilo. Se contemplan todos los isómeros posicionales, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

"Alcoxi" se refiere a cualquier radical alquilo adherido por un oxígeno, es decir, grupo alcoxi que tienen de 1 a 9 átomos de carbono.

"Alquenilo" se refiere a cadenas rectas o ramificadas de átomos de carbono que tienen uno o más enlaces dobles en la cadena, conjugados o no conjugados.

"Oxima" se refiere a un grupo funcional que contiene el radical CH(:NOH).

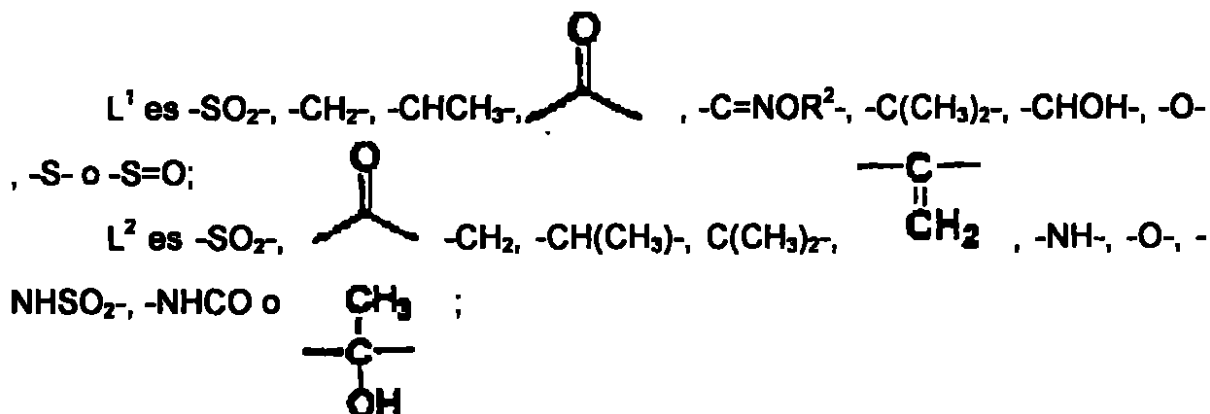
"Halógeno", "halogenado" o "halo" se refiere a radicales de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "prodroga", como se lo utiliza aquí, representa compuestos que se transforman rápidamente in vivo en el compuesto de origen de la fórmula

anterior, por ejemplo, por medio de hidrólisis en la sangre. Una discusión minuciosa se presenta en T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas incorporadas a la presente a modo de referencia.

Los grupos enlace como L^1 , L^2 , Y, y Z son divalentes.

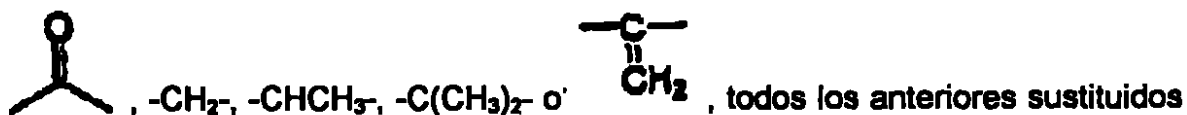
En un grupo preferido de compuestos de la fórmula I.



R^1 es H, CH_3NH_2 , CH_2CF_3 , NHC_3H_7 , NHC_2H_5 , NHC_4H_9 , alquilo de C_1 - C_6 , CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, tiofenilo, morfolinilo, ciclopropanilo, bencilo, naftilo, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NHfenilo, 3,5-difluorofenilo, fenilo, N-ciclopentilo o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 es H o CH_3 ;

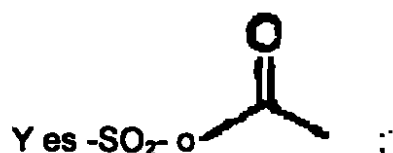
R^4 es furanilo, piridilo, pirimidilo, tiofenol, quinolilo, t-butoxi, alcoxi, ciclohexilo, fenilo, tolilo, C_3H_7 , dmetilpirimidilo, trifluorometoxifenilo, morfolinilfenilo o CH_3 ; con la condición de que cuando R^4 es t-butoxi, L^2 debe ser



en forma opcional con uno a tres sustituyentes, que son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente de X;

R^5 y R^6 son en forma independiente H o CH_3 ;

X es H, Cl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H , CH_3 o cicloalquilo de C_1 - C_6 ;



Z es un enlace covalente; o

R^1 , Y, R^2 y Z junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo morfolinilo.

En una realización más preferida de la invención,

L^1 es $-\text{SO}_2-$ o $-\text{CH}_2-$;

L^2 es $-\text{SO}_2-$;

R^1 es CH_3 , o CF_3 ; y

R^4 es fenilo, pirimidilo, o piridilo, dichos grupos fenilo, pirimidilo o piridilo se sustituyen en forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste de alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi de C_1 - C_6 , OH, CF_3 y halógeno.

Más preferiblemente, el fenilo se sustituye con OCH_3 o halógeno seleccionado de flúor o cloro.

Los compuestos de la invención pueden ser por lo menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto todos los isómeros, incluyendo diastereómeros e isómeros rotacionales se contemplan como parte de esta invención. La invención incluye isómeros (+)- y (-)- tanto en forma pura como mezclados, incluyendo las mezclas racémicas. Los isómeros pueden prepararse con el uso de técnicas convencionales, ya sea por medio de la reacción en forma opcional de materiales iniciales puros o enriquecidos en forma óptica o por medio de la separación de los isómeros de un compuesto de la fórmula I. Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que para algunos compuestos de la fórmula I, un isómero puede mostrar una mayor actividad farmacológica que otros isómeros.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas,

con solventes aceptables para uso farmacéutico como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

Los compuestos de la invención con un grupo básico pueden formar sales aceptables para uso farmacéutico con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos apropiados para la formación de sales son el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos conocidos por aquellas personas expertas en el arte. La sal se prepara por medio del contacto de la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. La forma de base libre puede regenerarse mediante el tratamiento de la sal con una solución base acuosa diluida apropiada como bicarbonato de sodio acuoso diluido. La forma de base libre difiere de su forma de sal respectiva de algún modo en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares, aunque la sal es, por el contrario, equivalente a sus respectivas formas de base libre para los fines de la invención.

Ciertos compuestos de la invención son ácidos (por ejemplo, los compuestos en los cuales R^2 es un hidrógeno enlazado en forma covalente a N). Los compuestos ácidos de acuerdo con la presente invención pueden formar sales aceptables para uso farmacéutico con bases orgánicas e inorgánicas. Algunos ejemplos de dichas sales son las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, zinc, litio, oro y plata. Además, se incluyen las sales formadas con las aminas aceptables para uso farmacéutico que incluyen amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina, piperazinas, y otras aminas.

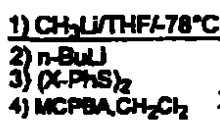
Los compuestos de la presente invención se preparan, en general, mediante procesos conocidos en el arte, por ejemplo, por medio de los procesos que se describen a continuación.

Las siguientes abreviaturas son útiles en los procedimientos y en los esquemas: acuoso (aq), anhidro (anhyd), n-butililitio (n-BuLi), dibromodimetilhidantoina (DBDMH), diisopropiletilamina (DIPEA), éter dietílico (Et₂O), dimetilacetamida (DMA), dimetil sulfóxido (DMSO), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etanol (EtOH), acetato de etilo (EtOAc), 2-propanol (IPA), grupo saliente (LG), hexametildisilazida de litio (LHMDS), ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA), ácido metansulfónico (MsOH), cloruro de metansulfonilo (MsCl), N-yodosuccinamida (NIS), cromatografía preparativa en capa delgada en placas de sílice Merck (PTLC), fenilo (Ph), clorocromiato de piridinio (PCC), piridina (Py), anhídrido trifluoroacético (TFAA), anhídrido triflico (Tf₂O), tetrahidrofurano (THF), cromatografía en gel de sílice (sgc), cromatografía en capa delgada (TLC), temperatura ambiente (rt), horas (h), minutos (min), molar (M), libras por pulgada cuadrada (psi), y solución acuosa de cloruro de sodio (salmuera).

Esquema General I

Preparación de Compuestos de Aril-Bis-Sulfona

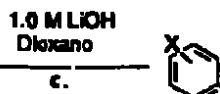
Condiciones A



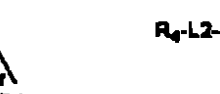
Condiciones 3



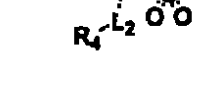
Condiciones A



Condiciones B



100



Abstract:



En el paso 1, se disuelve anhídrido trifluoroacético en un solvente inerte apropiado como cloruro de metileno y se somete a reacción con una bencilamina a temperatura ambiente durante 1-5 hr. Se agrega MsOH (2 eq) seguido de

DBDMH y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y se somete a procesamiento acuoso. El producto bruto se recrystaliza a partir de una mezcla de Et₂O y hexanos o se purifica mediante cromatografía.

En el paso 2, el producto del paso 1 se disuelve en THF, se enfría en un baño de hielo seco/ IPA y se trata con metil litio y luego n-BuLi. El dianión resultante puede capturarse con un fluoruro de sulfonilo o un disulfuro. Si el agente capturador es un disulfuro, el producto resultante se oxida con MCPBA en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 1-6 h. El producto puede purificarse por medio de cromatografía o cristalización.

En el paso 3, el producto del paso 2 se disuelve en THF y se trata con n-BuLi a -78°C para formar un dianión que se captura con un electrófilo apropiado.

En forma alternativa, en el paso 3, el producto del paso 2 se disuelve en THF tratado con n-BuLi a -78°C para formar un dianión que se captura con yodo para suministrar el producto de yodo sustituido. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización. El producto de yodo puede convertirse en un producto similar por medio de sustitución aromática nucleofílica con una variedad de nucleófilos, que incluyen aminas, alcoholes y tioles.

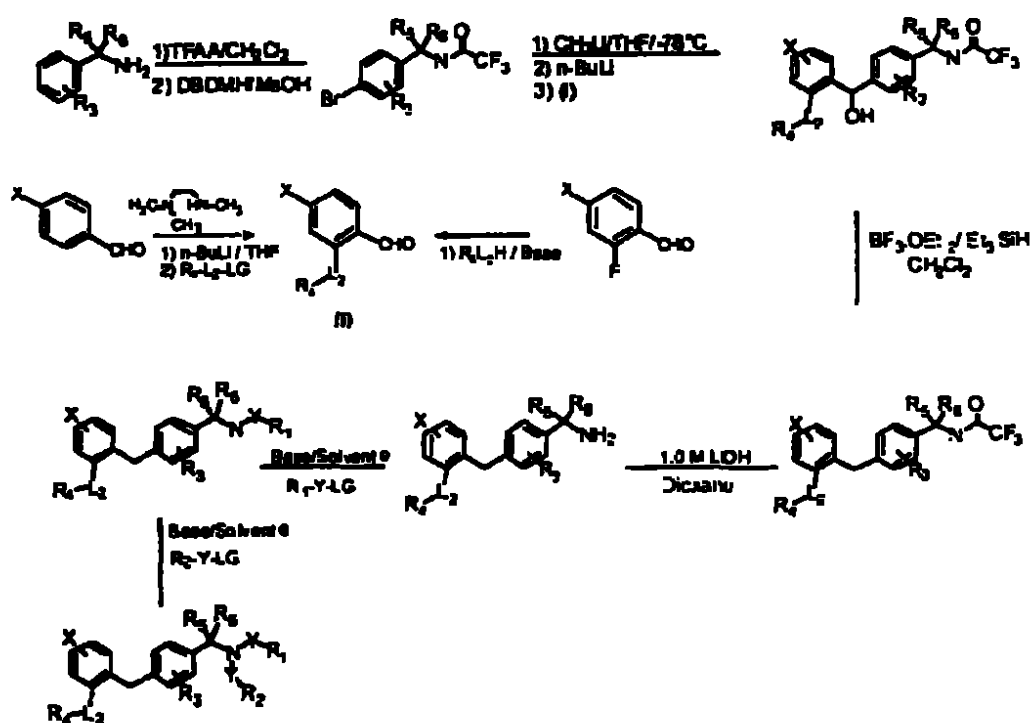
En el paso 4, el producto del paso 3 se disuelven en un solvente apropiado como dioxano, etanol, metanol o THF y se agrega un hidróxido de metal alcalino o carbonato como hidróxido de litio o carbonato de potasio ya sea como solución acuosa o como sólido. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0,5-24 h. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización.

En el paso 5, se disolvió una combinación del producto del paso 4 y una base de amina terciaria en un solvente apropiado como CH₂Cl₂ o dioxano, a temperatura ambiente, se enfrió y se agregó un electrófilo apropiado. La mezcla de reacción se agita entre -78°C y 100°C durante 0,5 a 48 h. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización.

En el paso 6, el producto del paso 5 se disuelve en un solvente inerte apropiado como THF o CH_2Cl_2 y se trata con una base apropiada como NaH o trietilamina. Se agrega un electrófilo y luego la mezcla de reacción se agita entre 0°C y 100°C durante 0,5 a 48 h. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización.

Esquema General II

Preparación de Compuestos Enlazados con Metileno



Descripción de las reacciones - Esquema General II

En el paso 1, se disuelve anhídrido trifluoroacético en un solvente inerte apropiado como cloruro de metileno y se trata con una bencilamina a temperatura ambiente, luego se agita durante 1-5 h. Se agrega ácido metansulfónico (2 eq)

seguido de dibromidimetilhidantoina y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y se somete a procesamiento acuoso. El producto puede purificarse por cromatografía o cristalización.

En el paso 2, se disuelve el producto del paso 1 en THF, se enfría con un baño de hielo seco/ acetona (-78°C) y se trata con metil litio, luego n-BuLi. El dianión se trata luego con una solución de THF que contiene el aldehído (i). La mezcla resultante se entibia hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 10 h. El producto se purifica por cromatografía.

En el paso 3, el producto de alcohol del paso 2 se disuelve en cloruro de metileno y se trata con 10 veces el exceso de trietilsilano seguido por un leve exceso de éterato de trifluoruro de boro. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 h, y se purifica por cromatografía.

En el paso 4, el producto del paso 3 se disuelve en un solvente apropiado como dioxano, etanol, o THF y se agrega un hidróxido de metal alcalino como hidróxido de litio ya sea como solución acuosa o como un sólido. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0,5-24 h.

En el paso 5, el producto del paso 4 se disuelve en una mezcla de un solvente inerte apropiado como CH_2Cl_2 o dioxano y una base de amina terciaria, y se agrega un electrófilo apropiado. La mezcla de reacción se agita entre -78°C y 100°C durante 0,5 a 48 h.

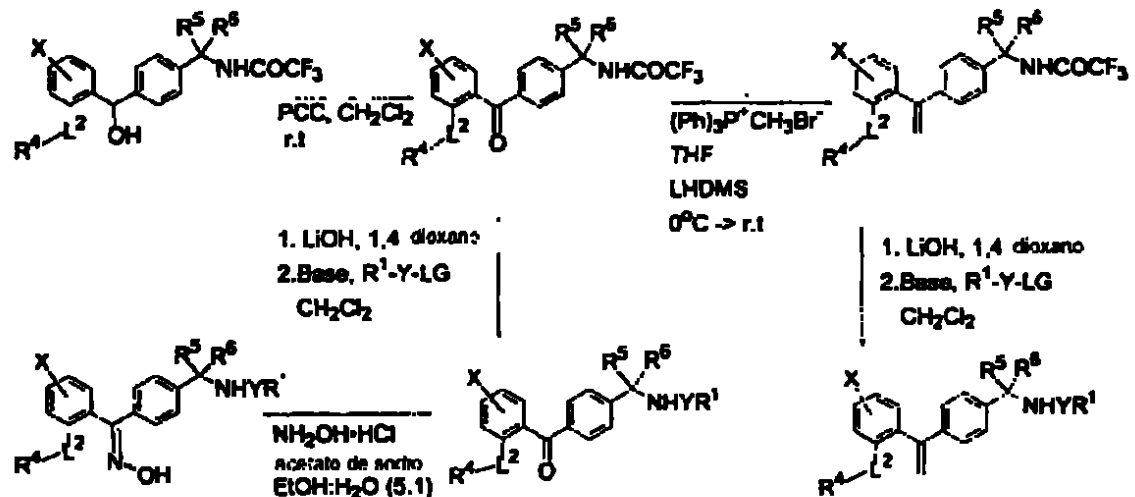
En el paso 6, el producto del paso 5 se disuelve en un solvente inerte apropiado como THF o CH_2Cl_2 y se trata con una base apropiada como NaH o trietilamina. Se agrega un electrófilo y la mezcla de reacción se agita entre 0°C y 100°C durante 0,5 a 48 h.

El aldehído (i) utilizado en el paso 2 se preparó por medio de uno de los siguientes dos procedimientos: 1) orto litación regioselectiva de un benzaldehído 4-sustituido, y la inactivación con un sulfuro de fenilo sustituido seguido de

oxidación con metacloroperoxibenzoico para formar la sulfona. 2) Desplazamiento promovido por la base de fluoruro de un orto-fluorobenzaldehído a través de un tiofenol, fenol, o anilina.

Esquema General III

Preparación de Compuestos Enlazados por Cetona y Olefina



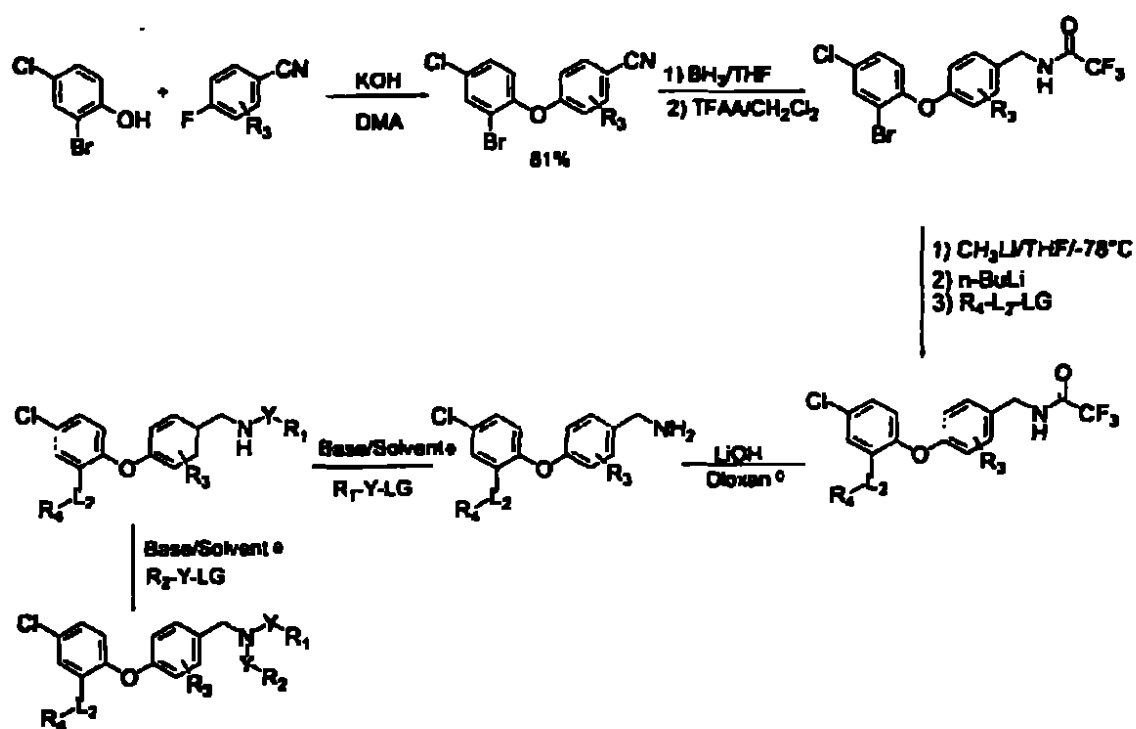
Descripción de reacciones - Esquema General III

En el paso 1, el alcohol secundario del Paso 2 del Esquema II se oxida con PCC, en un solvente inerte apropiado como CH₂Cl₂ para obtener el carbonilo mediante agitación a temperatura ambiente durante 18 h. En el paso 2, la cetona se trata con el rendimiento obtenido por medio del tratamiento base del bromuro de metiltrifenilfosfonio seco, que suministra el producto de exo metileno. En el paso 3, el grupo de trifluoroacetamida puede hidrolizarse con base y someterse a reacción con una variedad de reactivos de acilación, sulfonilación, alquilación, y otros reactivos electrofílicos.

El producto de cetona puede tratarse con clorhidrato de hidroxilamina en piridina y calentarse a 80°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el solvente se removió bajo presión reducida. Luego del procesamiento y la purificación, se obtiene la oxima.

Esquema General IV

Preparación de Compuestos Enlazados por Oxígeno



Descripción de las reacciones - Esquema General IV

En el paso 1, se disuelven 2-bromo-4-clorofenol y un 4-fluorobenzonitrilo en un solvente aprótico polar como DMA en presencia de una base apropiada como hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se calienta durante 0,5-7 días. Las temperaturas preferidas son superiores a los 60°C. La mezcla de reacción se disuelve con un solvente de extracción apropiado como éter dietílico y se lava con agua. Los solventes se remueven y el producto se purifica por medio de sgc.

En el paso 2, el producto obtenido en el paso 1 se disuelve en una solución de diborano en THF. La reacción se agita a reflujo durante 1-24 horas, luego se inactiva con agua y se divide entre EtOAc y NaOH acuoso. Los solventes se evaporan y el producto se purifica por medio de la formación de la sal de HCl en éter dietílico.

En el paso 3, el producto del paso 2 se suspende en CH_2Cl_2 y se agrega una base apropiada como trietilamina. La mezcla de reacción se enfría, y se agrega TFAA. La mezcla de reacción se agita de 0,5 a 8 h, luego se somete a procesamiento acuoso. El producto bruto se purifica por medio de sgc.

En el paso 4, el producto del paso 3 se disuelve en THF y se trata con metil litio, luego $n\text{-BuLi}$ a -78°C para formar un dianión que se captura con un electrófilo apropiado. La mezcla de reacción se inactiva con una fuente apropiada de protones como NH_4Cl acuoso o buffer de fosfato, luego se extrae con EtOAc. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización.

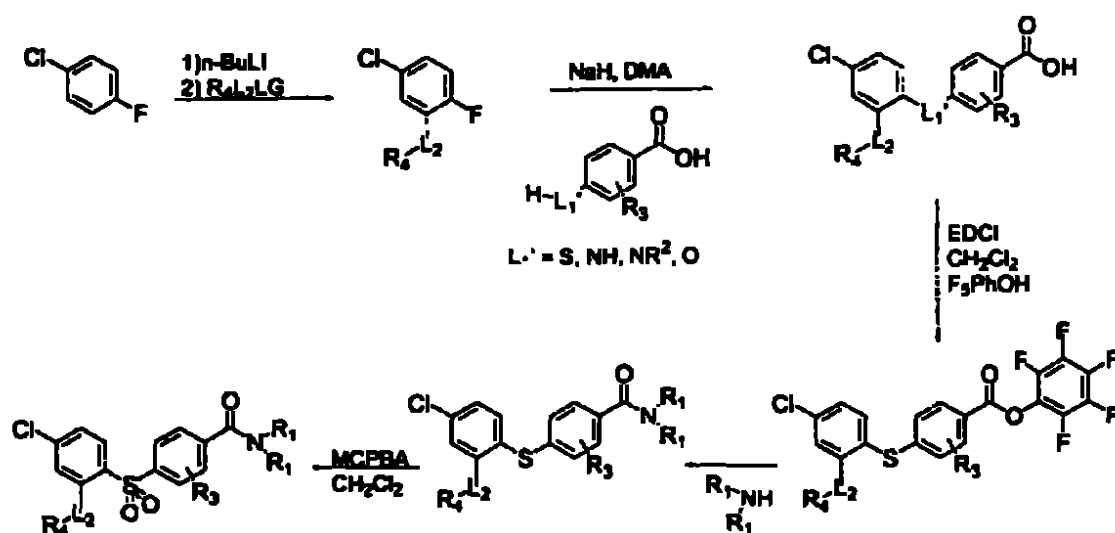
En el paso 5, el producto del paso 4 se disuelve en un solvente apropiado como dioxano, etanol, o THF y se agrega un hidróxido de metal alcalino como hidróxido de litio ya sea como una solución acuosa o como un sólido. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0,5-24 h.

En el paso 6, el producto del paso 5 se disuelve en una mezcla de un solvente inerte apropiado como CH_2Cl_2 o dioxano y una base de amina terciaria, y se agrega un electrófilo apropiado. La mezcla de reacción se agita entre -78°C y 100°C durante 0,5 a 48 h.

En el paso 7, el producto del paso 6 se disuelve en un solvente inerte apropiado como THF o CH_2Cl_2 y se trata con una base apropiada como NaH o trietilamina. Se agrega un electrófilo y la mezcla de reacción se agita entre 0°C y 100°C durante 0,5 a 48 h.

Esquema General V

Preparación de los Compuestos de Amida



Descripción de las Reacciones - Esquema General V

En el paso 1, se disuelve 1-cloro-4-fluorobenceno en THF anhidro y se trata con n-BuLi a -78°C para formar un anión que se captura con un electrófilo apropiado. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización.

En el paso 2, se disuelve el producto del paso 1 en un solvente polar apropiado como acetonitrilo o DMA. Se agrega un ácido benzoico que contiene un grupo funcional nucleofílico como un OH, NHR, o SH, y se agregan dos o más equivalentes de una base apropiada como hidróxido de potasio o hidruro de sodio. La mezcla de reacción puede agitarse durante 1-24 horas a temperatura que varían entre 0°C y 150°C . La mezcla de reacción se divide entre agua y un solvente apropiado como EtOAc. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización.

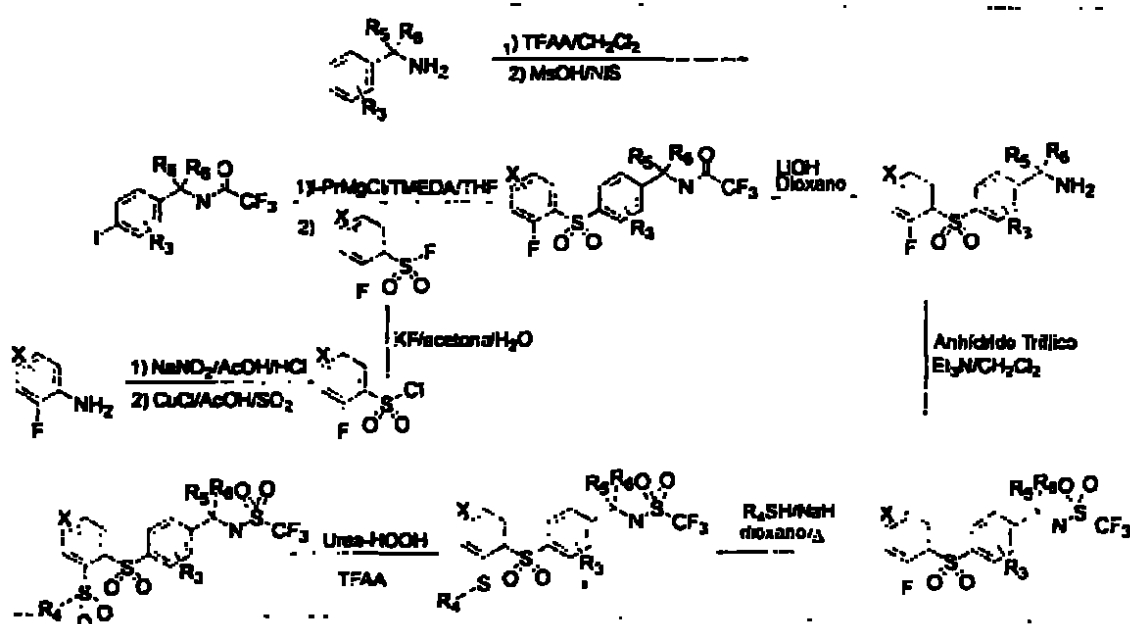
En el paso 3, el producto del paso 2 se disuelve en CH_2Cl_2 . Se agregan pentafluorofenol y EDCI. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

durante 0,5-24 h, luego se divide entre agua y CH_2Cl_2 . Los solventes se evaporan. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización. En el paso 4, el producto del paso 3 se disuelve en un solvente apropiado como CH_2Cl_2 . Se agrega una base de amina como DIPEA o trietilamina, seguido de una amina primaria o secundaria. La mezcla de reacción puede agitarse durante 1-24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete luego a procesamiento acuoso y a aislamiento y el producto se purifica a través de sgc.

En el paso 5, si el grupo funcional nucleofílico en el paso 2 contiene grupo funcional oxidable, el producto del paso 4 se disuelve en un solvente apropiado como CH_2Cl_2 y se agrega MCPBA. La mezcla de reacción puede agitarse durante 0,5-48 h y luego se divide entre un solvente apropiado como CH_2Cl_2 o EtOAc y una base acuosa como Na_2CO_3 . El solvente se evapora y el producto se purifica por medio de sgc.

Esquema General VI

Química de Eliminación de la Adición del Anillo de C.



Descripción de las Reacciones - Esquema General VI

En el paso 1, se disuelve anhídrido trifluoroacético en un solvente inerte apropiado como cloruro de metileno y se somete a reacción con una bencilamina a temperatura ambiente durante 1-5 h. Se agrega ácido metansulfónico (2 eq) seguido por N-yodosuccinamida. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, luego se somete a procesamiento acuoso. El producto bruto se recristalizó a partir de isopropanol y agua.

En el paso 2, se disuelve CuCl en ácido acético glaciar. El frasco se enfría hasta 0°C y se hace borbotar gas con agitación durante 40 min. En un frasco separado se disuelve 2-fluoro-4-cloroanilina en ácido acético glaciar y HCl concentrado. La solución resultante se enfría hasta los 0°C y se trata con una solución acuosa de NaNO₂. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 0°C y los contenidos se agregan al frasco que contiene la solución de SO₂ que provoca evolución vigorosa del gas. La reacción se deja entibiar entonces a temperatura ambiente. El producto se aísla vertiendo la mezcla de reacción sobre hielo triturado, luego se filtra el sólido resultante.

En el paso 3, el producto del paso 2 se disuelve en acetona. Se agrega una solución acuosa de KF (2 eq) y la mezcla de reacción se agita durante 12-24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con un solvente apropiado como CH_2Cl_2 o Et_2O y el solvente se evapora para obtener el producto.

En el paso 4, el producto del paso 1 se disuelve en THF y se agrega TMEDA. El frasco se coloca bajo una manta de N_2 , y se enfría hasta 0°C . Se agrega una solución de cloruro de isopropil magnesio en THF y la mezcla de reacción se agita durante 1-4 h. La solución resultante se agrega a un frasco que contiene el producto del paso 3 que se enfrió con un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se agita durante 1-3 h. La reacción se inactiva con NH_4Cl acuoso y se extrae con EtOAc. Luego de la evaporación del solvente, el producto bruto se purifica por medio de sgc.

En el paso 5, el producto del paso 4 se disuelve en un solvente apropiado como dioxano, etanol, o THF y se agrega un hidróxido de metal alcalino como hidróxido de litio ya sea como solución acuosa o como un sólido. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0,5-24 h. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización.

En el paso 6, el producto del paso 5 se disuelve en un solvente inerte apropiado como CH_2Cl_2 o acetonitrilo y una base de amina terciaria, y se agrega un anhídrido trifílico. La mezcla de reacción luego se agita entre -78°C y la temperatura ambiente durante 0,5 a 48 h. El producto puede purificarse por medio de sgc o cristalización.

En el paso 7, el producto del paso 6 se disuelve en un solvente inerte apropiado como dioxano y se agrega un tilo. Se agrega una base como hidruro de sodio, hidróxido de sodio o NaHMDS y la mezcla de reacción se agita a una temperatura apropiada entre 50°C y 100°C durante 4-24 h. La mezcla de

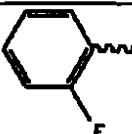
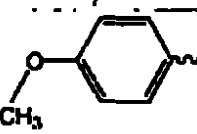
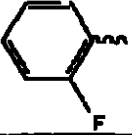
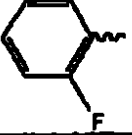
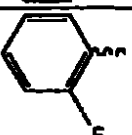
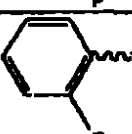
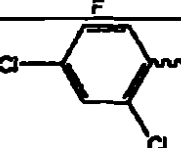
110
00716

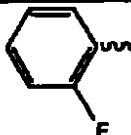
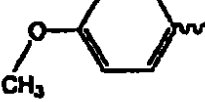
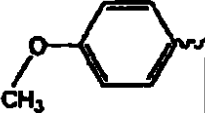
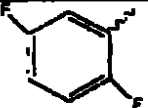
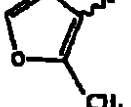
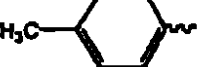
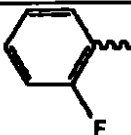
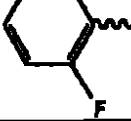
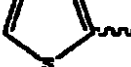
reacción se inactiva con agua y se extrae con un solvente apropiado. Los solventes se evaporan y el producto bruto se purifica por medio de sgc.

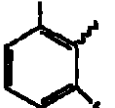
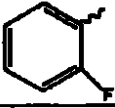
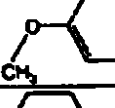
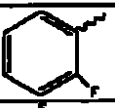
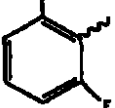
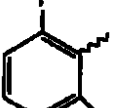
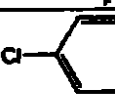
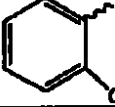
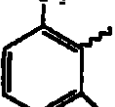
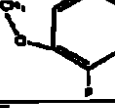
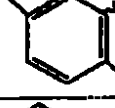
En el paso 8, el producto del paso 7 se disuelve en un solvente inerte apropiado como CH_2Cl_2 . Se agrega un complejo de Na_2HPO_4 peróxido de urea hidrógeno, seguido de TFAA. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 4-16 h, luego se divide entre agua y CH_2Cl_2 . Los solventes se evaporan y el producto bruto se purifica a través de sgc.

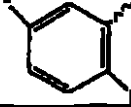
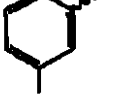
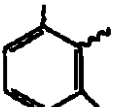
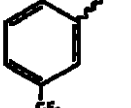
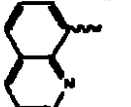
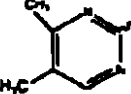
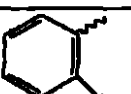
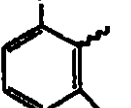
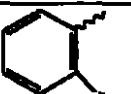
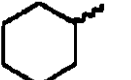
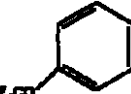
Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que pueden llevarse a cabo reacciones similares a aquellas que se describieron en los esquemas anteriores sobre otros compuestos de la fórmula I en tanto los sustituyentes presentes no sean susceptibles a las condiciones de reacción que se describieron. Los materiales iniciales para los procesos anteriores se encuentran disponibles en el mercado, son conocidos en el arte, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en el arte. Compuestos ejemplificativos de la fórmula 1 se establecen a continuación en la Tabla I. CB significa enlace covalente.

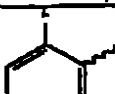
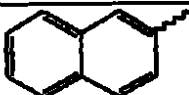
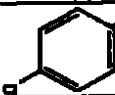
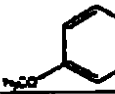
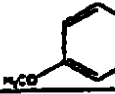
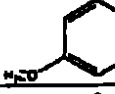
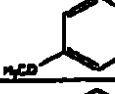
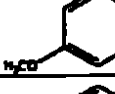
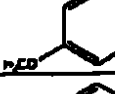
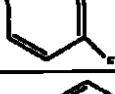
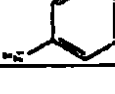
TABLA I

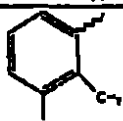
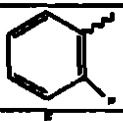
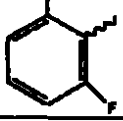
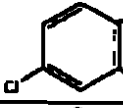
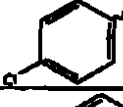
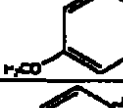
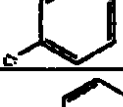
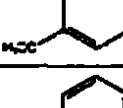
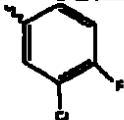
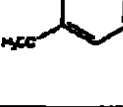
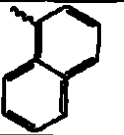
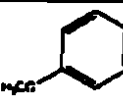
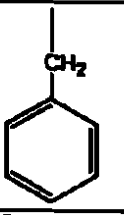
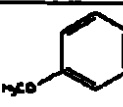
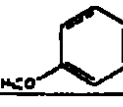
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
A	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
B	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
C	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
D	CH ₃	H	H	1-butyl	H	CH ₃	SO ₂	CO	OCH ₃	SO ₂	CB
E	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
F	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
G	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
H	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
I	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
J	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CCF ₃	SO ₂	CB
K	CH ₃	H	H	t-butyl	H	CH ₃	SO ₂	C≡C	OCF ₃	SO ₂	CB
L	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
M	CH ₃	H	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
N	CH ₃	H	H		H	H	CH ₃	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
O	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
P	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
Q	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
R	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
S	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
T	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
U	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
V	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
W	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
X	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
Y	C ₆ H ₅	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
Z	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
AA	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
AB	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AC	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AE	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AF	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AG	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AI	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AK	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AM	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AO	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
AG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AS	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AT	N(CH ₃) ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AU	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AV	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AX	CH ₃	H	H	C ₆ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AY	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	O C	CB
AZ	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
BA	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BB	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BC	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BD	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

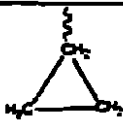
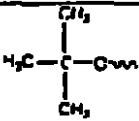
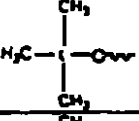
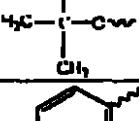
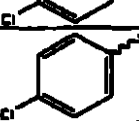
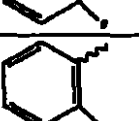
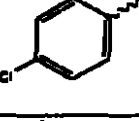
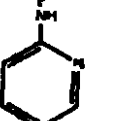
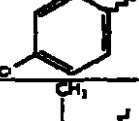
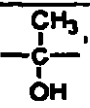
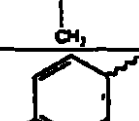
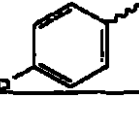
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
BG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BJ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BN	CF ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BO	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BP	NHC ₂ H ₅	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BR	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BS	CH ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BT	CH ₃	CH ₃	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BU	CH ₃	H	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BV	CH ₃	CH ₃	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BX	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BY	CH ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BZ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
CA	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB

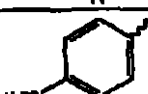
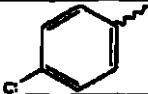
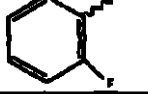
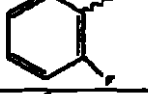
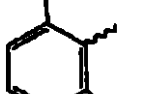
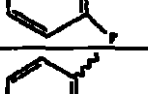
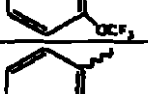
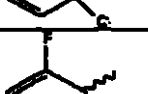
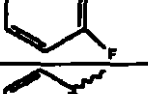
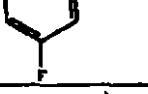
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L	Z	X	Y	Z
CB	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
CC	CF ₃	H	H	C ₆ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	C=O	CB
CD	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
CE	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
CF	-CH(CH ₃) ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CG	NH ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CH	C ₆ H ₅	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CI	-CHCF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CJ		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CK		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CL		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CN		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CN	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB

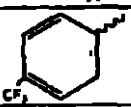
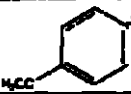
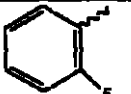
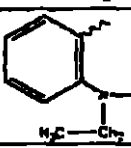
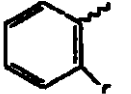
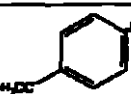
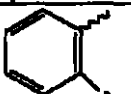
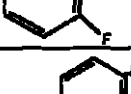
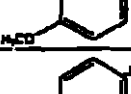
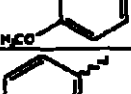
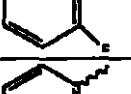
07-

	K ¹	K ²	K ³	R ¹	R ²	L ¹	L ²	X	Y	Z	
CO		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CP	C ₂ H ₅	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CO		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CR		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CS	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	C=O	CB
CT	NH(CH ₂) ₇ CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CU		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CV	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OH	C=O	CB
CW	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
CX	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
CZ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃ H	C=O	CB
DA	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃ H	SO ₂	CB
DC	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	SO ₂	CB
DD	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=C	OCH ₃	C=O	CB

001p2 119

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
DE		H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	C=O	CB
DF	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DG	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DH	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	CH ₂	C	SO ₂	CB
DI	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	C	SO ₂	CB
DJ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	CH ₂	C	SO ₂	CB
DK	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DL	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DM	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂		Cl	C=O	CB
DN	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	C=O	CB
DP	CF ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	SO ₂	C=CH ₂	Cl	C=O	CB
DQ	CH ₃	H	H		CH ₂	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DR	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	NH	Cl	SO ₂	CB
DS	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	O	Cl	C=O	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
DU	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
DV	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
DW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DX	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DY	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DZ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
EA	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
EC	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
ED	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
EE	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EI	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EJ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
EK	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EL	CH ₃	H	H		H	H	CH ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
EN	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
EP	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EU	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EV	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
EW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	H	C=O	CB
EX	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	H	C=O	CB
EY	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	Cl	C=O	CB
EZ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
FA	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	NH ₂ SO ₂	H	C=O	CB
FB	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	NHCO	H	C=O	CB
FC	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
FD	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
FE	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

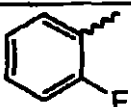
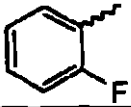
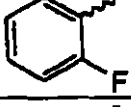
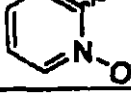
00145 121

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
FF	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=NO H	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
FG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C(CH ₃) ₂ λ	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
FH	CF ₃	H	H		H	H	C=O	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
FI	CH ₃	H	H		H	H	C	SO ₂	Cl	SO ₂	Cl
FJ	*R ¹ , Y, Z y R ² se combinan para formar mentolilo	*	H		-		S	SO ₂	Cl	*	*
FK	H	CH ₃	H		-		S=O	SO ₂	Cl	CB	CB
FL	H	CH ₃	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FM	*R ¹ , Y, Z y R ² se combinan para formar mentolilo	*	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	*	*
FN	CH ₃	CH ₃	H		-		S	SO ₂	Cl	CB	CB
FO	H	H	H		-		S	SO ₂	Cl	CB	CB
FP	CH ₃	CH ₃	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FQ	H	H	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FR	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FS	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FT	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB

122
001/28

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	L ¹	L ²	X	Y	Z	
FU	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	C=O	CB
IV	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FW	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FX	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	C=O	CB
FY	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FZ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
GA	CH ₃	F	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
GO		H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
GF	NHC ₂ H ₅	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
GG	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
GH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
GI	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
GJ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SC ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
GK	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SC ₂	C=O	OCH ₃	SO ₂	CB

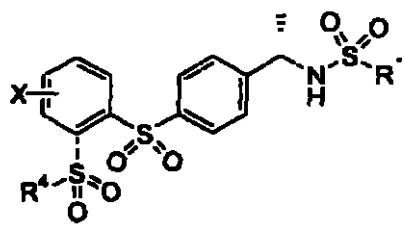
60/27 123

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
GL	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	O-H	SO ₂	CB
GM	CF ₃	H	H		H	C- 	SO ₂	SO ₂	OCH(CH ₃) ₂	SO ₂	CB
GN	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂		SO ₂	CB
GO	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB

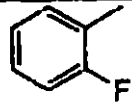
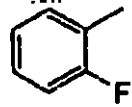
CB es un enlace covalente

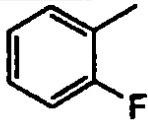
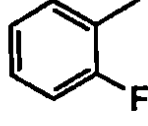
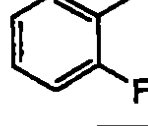
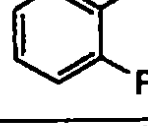
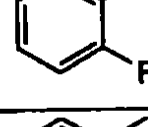
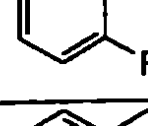
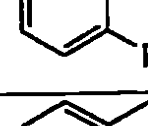
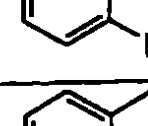
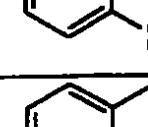
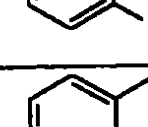
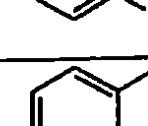
- significa que el sustituyente no está presente.

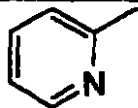
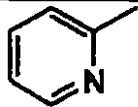
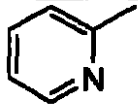
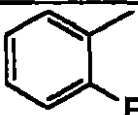
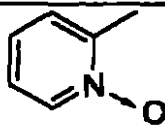
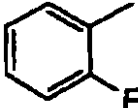
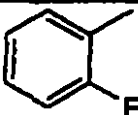
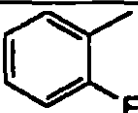
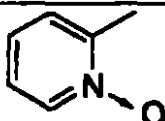
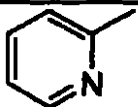
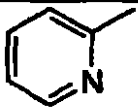
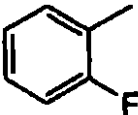
En una realización preferida, se describen compuestos de la fórmula

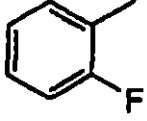
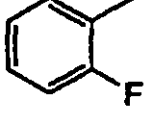
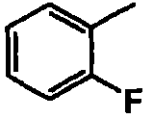
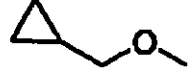
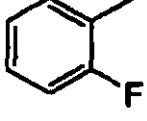
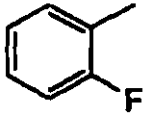
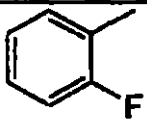
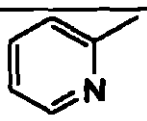
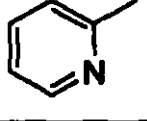


una de sus prodrogas, o una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en la cual X, R¹ y R⁴ son como se los muestra en la tabla a continuación:

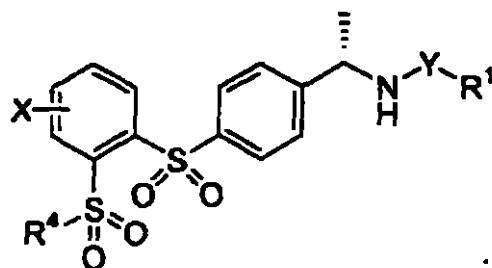
Ejemplo	X	R ¹	R ⁴
A	OCH ₃	CH ₃	
C	OCF ₂ H	CH ₃	

Ejemplo	X	R ¹	R ⁴
G	CH ₃	CH ₃	
L	Cl	CH ₃	
R	CF ₃	CF ₃	
S	Cl	CF ₃	
AB	CF ₃	CH ₃	
AT	Cl	N(CH ₃) ₂	
BA	OCF ₃	CH ₃	
BD	OCF ₃	CF ₃	
BZ	CH ₃	CF ₃	
CD	Cl	CH ₃	
FS	H	CH ₃	
FY	H	CF ₃	

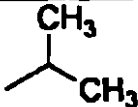
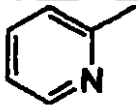
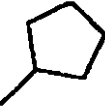
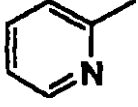
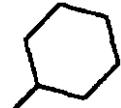
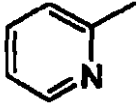
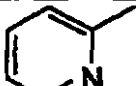
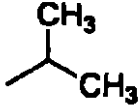
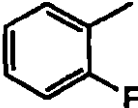
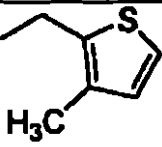
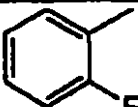
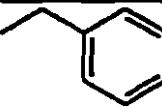
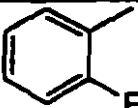
Ejemplo	X	R ¹	R ²
GG	Cl	CF ₃	
GH	CF ₃	CF ₃	
XXIX		CF ₃	
XXX		CF ₃	
XXXI		CF ₃	
XXXII	CN	CF ₃	
XXXIII	NH ₂	CF ₃	
XXXIV		CF ₃	
XXXVI	Cl	CF ₃	
XXXVII		CF ₃	
XXXVIII	CN	CF ₃	
XXXIX	-CONH ₂	CF ₃	

Ejemplo	X	R ¹	R ⁴
XXXX	-OCH ₃	CF ₃	
XXXXI	-OH	CF ₃	
XXXXII		CF ₃	
XXXXIII		CF ₃	
XXXXIV	H ₃ C-CH ₂ -O-	CF ₃	
XXXXV	H ₃ C-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	CF ₃	
XXXXXV	OCH ₃	CF ₃	
XXXXXXVI		CH ₃	

En otra realización preferida, se describen compuestos de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en la cual X, Y-R¹ y R⁴ son como se los muestra en la tabla a continuación:

Ejemplo	X	Y-R ¹	R ⁴
XXXXVI			
XXXXVII			
XXXXVIII			
XXXXIX			
XXXXXI	-OCH ₃		
XXXXXII	-OCH ₃		
XXXXXIII	-OCH ₃		

Compuesto A: ¹H RMN (300 M Hz, CDCl₃) 1,54 (d, J= 6,9 Hz 3H), 2,67 (s, 3H), 4,72 (q, J= 5 Hz 1H), 4,86 (br. d, J= 5 Hz, 1H, NH), 7,08-8,42 (m, 11H).

Compuesto C: ^1H RMN (400 M Hz, CDCl_3) 1,51 (d, $J=7,2$ Hz 3H), 2,67 (s, 3H), 4,702 (q, $J=6,8$ Hz 1H), 5,05 (br. d, $J=6,4$ Hz, 1H, NH), 6,71 (t, $J=71,6$ Hz, CF_2H) 7,078,47 (m, 11H).

Compuesto G: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,43-8,41 (m, 1H), 8,36 (d, 8 Hz, 1H), 8,288,22 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto L: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,61-5,97 (m, 2H), 8,40 (d, 8 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,96 (d, 8 Hz, 2H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,52 (d, 8 Hz, 2H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,56 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto R: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,89-8,87 (m, 1H), 8,58 (d, 8 Hz, 1H), 8,328,25 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 5,62 (d, 8 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 1,63 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto S: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,61-8,59 (m, 1H), 8,39 (d, 8 Hz, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 7,99 (d, 8 Hz, 2H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,49 (d, 8 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 1,65 (d, 6 Hz, 1H).

Compuesto AB: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,88-8,86 (m, 1H), 8,62-8,59 (m, 1H), 8,30-8,29 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 4,99-4,84 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,54 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto AT: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,51 (br s 1H), 8,39 (d, 8 Hz, 2H), 7,99 (d, 8 Hz, 2H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 1H), 7,49 (d, 8 Hz), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,50 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto BA: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 1,54 (d, $J = 6,9$ Hz 3H), 2,7 (s, 3H), 4,72 (q, $J = 5,5$ Hz 1H), 5,05 (br. d, $J = 5$ Hz, 1H, NH), 7,1 -8,55 (m, 11H).

Compuesto BD: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,51 (d, 9 Hz, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,17-7,10 (m, 1H), 5,51 (d, 8 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 1,64 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto BZ: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,43 (br s, 1H), 8,32 (d, 8 Hz, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,94 (d, 8 Hz, 2H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 1H), 5,72 (d, 8 Hz, 1H), 4,86-4,70 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,60 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto CD: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3): 8,82-8,78 (m, 1H), 8,23 (d, 7 Hz, 2H), 8,21-8,07 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,55 (d, 7 Hz, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 4,8-4,7 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,55 (d, 7 Hz, 2H).

Compuesto FS: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,66-8,62 (m, 1H), 8,51-8,47 (m, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,67-7,53 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,56 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto FY: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3) 8,66-8,63 (m, 1H), 8,49-8,46 (m, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,01 (d, 8 Hz, 2H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,56 (d, 8 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 5,18 (d, 6 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 1,66 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto GG: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3): 8,88 (d, 1,2 Hz, 1H), 8,51-8,56 (m, 2H), 8,31 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8,18 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8,08-7,96 (m, 3H), 7,62-7,48 (m, 3H), 5,51 (d, 9 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 1,62 (d, 7 Hz, 3H).

Compuesto GH: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3): 8,63 (d, 2 Hz), 8,58-8,55 (m, 1H), 8,348,28 (m, 2H), 8,07-7,98 (m, 3H), 8,35 (dd, 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 5,34 (d, 8 Hz, 1H), 4,9-4,8 (m, 1H), 1,64 (d, 6 Hz, 3H).

Compuesto GQ/XXIX,: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3): δ 8,56-8,52 (m, 1H), 8,32-8,21 (m, 3H), 8,02-7,92 (m, 4H), 5,42 (d, 9 Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 4H), 5,42 (d, 1H, 9 Hz), 4,844,78 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,60 (d, 7 Hz, 3H), 1,20-1,17 (m, 2H), 0,97-0,89 (m, 1H).

Compuesto GR/XXX,: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3): δ 8,33-8,22 (m, 3H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,53-7,37 (m, 4H), 7,16-7,05 (m, 1H), 5,160 (d, 9 Hz, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,65 (d, 7 Hz, 3H), 1,28-1,20 (m, 2H), 0,97-0,90 (m, 2H).

Compuesto GS/XXXI,: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3): δ 8,38-8,29 (m, 2H), 8,17 (d, 8 Hz, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,56-7,36 (m, 5H), 6,11 (d, 8 Hz, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,57 (d, 7 Hz, 3H), 1,21-1,12 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H).

Compuesto GW/XXXVI,: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3): δ 10,19 (d, 7,8 Hz, 1H), 8,27-8,42 (m, 4H), 8,13 (dd, 7,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,78-7,63 (m, 2H), 7,59 (d, 8,4 Hz, 2H), 4,80 (m, 1H), 1,44 (d, 6,9 Hz, 3H).

Compuesto HO/XXXXXV,: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3): δ 8,56 (d, 3,9 Hz, 1H), 8,31-8,22 (m, 2H), 8,124 (d, 2,7 Hz, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,92 (d, 8,4 Hz, 2H), 0,750-7,45 (m, 1H), 7,92 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 5,8 (d, NH, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,58 (d, 7,2 Hz, 3H).

Compuesto HP/XXVI,: ^1H RMN (300 M Hz, CDCl_3): δ 8,56-8,52 (m, 1H), 8,31-8,23 (m, 3H), 8,02-7,90 (M, 4H), 4,87-4,78 (d, 7 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,51 (d, 7 Hz, 3H), 1,27 -1,17 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H).

Los compuestos de la presente invención exhiben actividad antiinflamatoria y/o inmunomoduladora y son útiles en el tratamiento de varias condiciones médicas que incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, glaucoma, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, infarto cerebral, isquemia cerebral, nefritis, soriasis, alergia,

trastornos inflamatorios de los pulmones y del tracto gastrointestinal como la enfermedad de Crohn, y trastornos del tracto respiratorio como obstrucción reversible de las vías aéreas, asma, enfermedad obstructiva pulmonar crónica (COPD) y bronquitis. Esta utilidad se manifiesta según lo de muestra la actividad en el siguiente ensayo.

Se seleccionan los ligandos potenciales del receptor de canabinoide para evaluar la capacidad de competir con [3 H] CP-55,940 para enlazarse a los receptores de canabinoide recombinantes. Los compuestos de prueba se diluyeron en forma serial en Buffer Diluyente (50 mM de Tris, pH 7,1, 1 mM de EDTA, 3 mM de $MgCl_2$, 0,1% de BSA, 10% de DMSO, 0,36% de metilcelulosa (Sigma M-6385)) de stocks preparados en 100% de DMSO. Se transfirieron alícuotas (10 μ l) a placas de microtitulación de 96 receptáculos. Las preparaciones de membrana de receptor de canabinoide CB2 recombinante humano (Receptor Biology #RB-HCB2) o receptor de canabinoide CB1 recombinante humano (Receptor Biology #RB-HCB1) se diluyeron a 0,3 mg/ml en Buffer de Enlace (50 mM de Tris, pH 7,2, 1 mM de EDTA, 3 mM de $MgCl_2$, 0,1% de BSA). Se agregaron alícuotas (50 μ l) a cada receptáculo de la placa de microtitulación. Las reacciones de enlace se iniciaron mediante el agregado de [3 H] CP-55,940 (New England Nuclear # NET 1051; actividad específica= 180 Ci/mmol) a cada receptáculo de microtitulación. Cada 100 μ l de mezcla de reacción contenía 0,48 nM de [3 H] CP-55,940, 15 μ g de proteína de membrana en buffer de enlace que contiene 1% de DMSO y 0,036% de metilcelulosa. Luego de incubación durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtraron las reacciones a través de placas de filtro GF/C recubiertas con 0,5% de polietilenimina (UniFilter-96, Packard) con un TomTec Mark 3U Harvester (Hamden, CT). La placa de filtro se lavó 5 veces con buffer de enlace, se rotó 180°, luego se lavó nuevamente 5 veces con buffer de enlace. La radiactividad de enlace se

cuantificó luego del agregado de 30 μ l de cintilante Packard Microscint 20 en un contador de cintilación de microplacas Packard TopCount NXT. Se realizó el análisis de regresión no lineal de los datos resultantes mediante el uso de Prism 2.0b (GraphPad, San Diego, CA).

Los ligandos del receptor de canabinoide de acuerdo con la presente invención tienen actividad antiinflamatoria y/o actividad inmunomoduladora y son útiles en el tratamiento de varias condiciones médicas que incluyen, por ejemplo, linfoma de las células T cutáneas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, glaucoma, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, nefritis, hepatitis, glomerulonefritis, aveolitis fibrosa criptogénica, soriasis, dermatitis atópica, vasculitis, alergia, rinitis alérgica estacional, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria de intestino, obstrucción reversible de las vías aéreas, síndrome de distress respiratorio en adultos, asma, enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD) o bronquitis. Se contempla que un compuesto de esta invención puede ser útil en el tratamiento de más de las enfermedades enumeradas.

En forma adicional, un compuesto de la presente invención puede co-administrarse o utilizarse en combinación con drogas anti-reumáticas que modifican la enfermedad (DMARDS) como metotrexato, azatioprina leflunomida, penicilamina, sales de oro, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida y otras drogas similares. Además, pueden co-administrarse con o utilizarse en combinación con NSAIDS como piroxicam, naproxeno, indometacina, ibuprofeno y similares; inhibidores selectivos de COX-2 como Vioxx® y Celebrex®, inhibidores de COX-1 como Feldene; inmunosupresores como esteroides, ciclosporina, Tacrolimus, rapamicina, y similares; modificadores de la respuesta biológica (BRMs) como Enbrel, Remicade, antagonistas de IL-1, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, moléculas anti-adhesión y similares; y otros agentes antiinflamatorios como inhibidores de

p38 quinasa, inhibidores de PDE4, inhibidores de TACE, antagonistas del receptor de quimiocina, Thalidomide y otros inhibidores de moléculas pequeñas de producción pro-inflamatoria de citoquinas. Otras drogas con las que los compuestos de la invención pueden administrarse en forma concomitante o en combinación con éstas incluyen Anaprox, Arava, Arthrotec, Azulfidine, Aspirina; Cataflam, Celestone Soluspan, Clinoril, Acetato de Cortone, Cuprimina, Daypro, Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid, Naprosyn, Gengraf, Hydrocortone, Imuran, Indocin, Lodine, Motrin, Myochrysine, Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis, Oruvail, Pediapred, Plaquenil, Prelone, Relafen, Solu-Medrol, Tolectin, Trilisate, y Voltaren. Éstas incluyen cualquiera de las formulaciones de las drogas mencionadas con anterioridad.

Para el tratamiento de la esclerosis múltiple, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma concomitante o utilizarse en combinación con Avonex, Betaseron, Rebif y Copaxone.

Para el tratamiento combinado con más de un agente activo, donde los agentes activos se encuentran en formulaciones de dosificación separada, los agentes activos pueden administrarse en forma separada o en conjunción. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente a, o posterior a la administración de otro agente.

La presente invención se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de esta invención y un vehículo aceptable para uso farmacéutico. Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en cualquier forma de dosificación convencional conocida por aquellas personas con experiencia en el arte. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I pueden prepararse mediante el uso de excipientes y aditivos convencionales aceptables para uso farmacéutico y técnicas convencionales. Dichos excipientes y aditivos convencionales

aceptables para uso farmacéutico incluyen rellenos no tóxicos compatibles, aglutinantes, desintegrantes, buffers, conservantes, antioxidantes, lubricantes, saborizantes, espesantes, agentes colorantes, emulsificantes y similares. Se contemplan todas las vías de administración, incluyendo, sin carácter limitativo, la vía parenteral, transdérmica, subcutánea, intramuscular, sublingual, inhalación, rectal y tópica.

Así, las formas unitarias apropiadas de administración incluyen las formas orales como comprimidos, cápsulas, polvos, cachets, gránulos, y soluciones o suspensiones, las formas de administración sublingual y bucal, aerosoles, implantes, formas de administración subcutáneas, intramusculares, intravenosas, intranasales, intraoculares o rectales.

Cuando una composición sólida se prepara en la forma de comprimidos, por ejemplo, un agente humectante como lauril sulfato de sodio puede agregarse a los compuestos micronizados o no micronizados de la fórmula (y puede mezclarse con un vehículo farmacéutico como sílice, almidón de gelatina, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábica o similares. Los comprimidos pueden recubrirse con sacarosa, varios polímeros, u otras sustancias apropiadas. Los comprimidos pueden tratarse de modo que posean actividad prolongada y de modo que liberen una cantidad predeterminada de principio activo en forma continua o en intervalos predeterminados, por ejemplo, por medio del uso de resinas iónicas y similares.

Una preparación en la forma de cápsulas de gelatina puede obtenerse, por ejemplo, por medio de la mezcla del principio activo con un diluyente como un glicol o un éster de glicerol, e incorporando la mezcla resultante en cápsulas blandas o duras de gelatina.

Una preparación en la forma de un jarabe o elixir puede contener el principio activo junto con, por ejemplo, un edulcorante, metilparabeno y propilparabeno como antisépticos, agentes saborizantes y un color apropiado.

Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener el principio activo mezclado, por ejemplo, con dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión, como polivinilpirrolidona, como también con edulcorantes y/u otros agentes saborizantes.

La administración rectal puede suministrarse mediante el uso de supositorios que pueden prepararse, por ejemplo, con aglutinantes que se derriten a temperatura rectal, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicoles.

La administración parenteral, intranasal o intraocular pueden suministrarse mediante el uso, por ejemplo, de suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen dispersantes y/o solubilizantes compatibles para uso farmacológico, por ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol.

Así, para preparar una solución acuosa para inyección intravenosa, es posible el uso de un co-solvente, por ejemplo, un alcohol como etanol o un glicol como polietilenglicol o propilenglicol, y un surfactante hidrofílico como Tween® 80. Una solución oleosa inyectable por vía intramuscular puede prepararse, por ejemplo, mediante la solubilización del principio activo con un triglicérido o un éster de glicerol.

La administración tópica puede suministrarse mediante el uso de, por ejemplo, cremas, ungüentos o geles.

La administración transdérmica puede suministrarse mediante el uso de parches en forma de un multilaminado, o con un reservorio, que contiene el principio activo y un solvente apropiado.

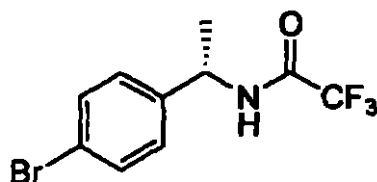
La administración por inhalación puede suministrarse mediante el uso de, por ejemplo, un aerosol que contiene trioleato sorbitano o ácido oleico, por ejemplo, junto con triclorofluorometano, diclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, o cualquier otro gas propelente biológicamente compatible; también es posible usar un sistema que contiene el principio activo, solo o asociado con un excipiente, en forma de polvo.

Además, puede formularse el principio activo como microcápsulas o microesferas, por ejemplo, liposomas, en forma opcional con uno o más vehículos o aditivos.

Los implantes se encuentran entre las formas de liberación prolongada que pueden utilizarse en el caso de los tratamientos crónicos. Éstos pueden prepararse en forma de una suspensión oleosa o en forma de una suspensión de microesferas en un medio isotónico.

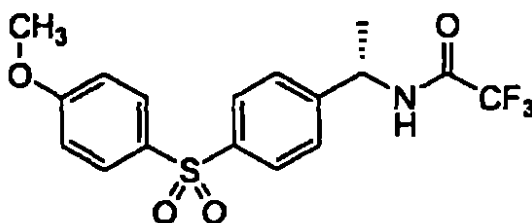
La dosis diaria de un compuesto de la fórmula I para el tratamiento de una enfermedad o condición mencionada anteriormente es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con preferencia, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg. Para un peso corporal promedio de 70 kg, el nivel de dosificación es, por lo tanto, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 700 mg de droga por día, administrada en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. La dosis exacta, sin embargo, la determina el médico a cargo y depende de la potencia del compuesto administrado, la edad, el peso, la condición y la respuesta del paciente.

EJEMPLO I



Compuesto 1

Compuesto 1. Se disolvió TFAA (67 mL, 0.474 mol) en CH_2Cl_2 (300 mL) y se enfrió en un baño de agua hielo. Se agregó una solución de (S)- α -metilbencilamina (56,4 g, 0,465 mol) disuelta en CH_2Cl_2 (100 mL) y se removió el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó MsOH (80 mL, 1,23 mol) seguido de DBDMH (65 g, 0,227 mol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente y luego se inactivó con NaHSO_3 1M acuoso. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO_4 , y se concentró para dar 130 g de sólido blanco. El producto bruto se recrystalizó a partir de Et_2O y hexanos lo que suministró 46 g (32%) del Compuesto 1 intermediario como un sólido.

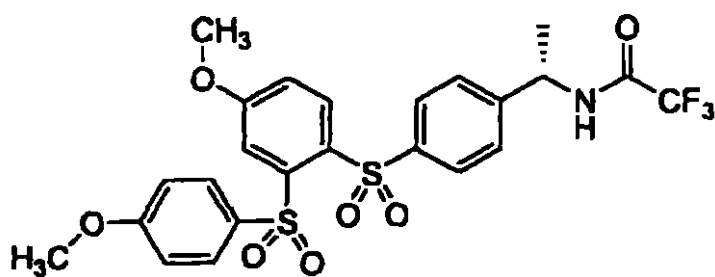
**Compuesto 2**

Compuesto 2. En un frasco secado sobre llama bajo una manta de N_2 , el Compuesto 1 (12,35 g, 41,2 mmol) se disolvió en THF anhidro (165 mL) y se enfrió hasta -78°C . Se agregó metil litio (1,4 M en Et_2O , 30 mL, 42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se agregó $n\text{-BuLi}$ (1,6 M en hexanos, 26 mL, 42 mmol) seguido luego de 10 min. por fluoruro de p-metoxibencensulfonilo (8,65 g, 45,4 mmol) que se preparó por medio de métodos estándar. El baño frío se removió luego de 10 min. y la mezcla de reacción se

dejó entibiar hasta la temperatura ambiente durante 45 min, luego se inactivó con buffer de fosfato de sodio de pH 7 (1M, 100 mL, 100 mmol). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la fase orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 . Luego de la evaporación del solvente, el producto bruto se purificó por sgc (gradiente de 20%-50% de EtOAc/ hexanos) para dar 10,39 g (65%) del Compuesto 2 como un sólido.

Compuesto 3

Compuesto 3. En un frasco secado sobre llama bajo una manta de N_2 , el Compuesto 2 (11,09 g, 28,6 mmol) se disolvió en THF anhidro (100 mL) y se enfrió hasta -78°C . Se agregó una solución de $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexanos, 24 mL,

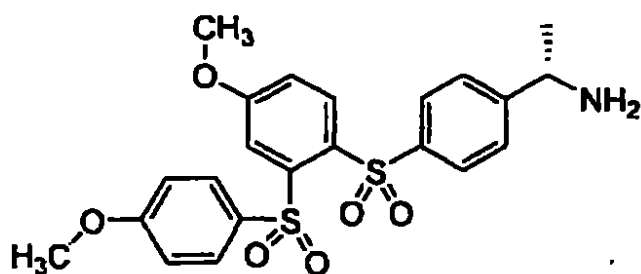


60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. Se agregó disulfuro de Bis-4-metoxifenilo (8,76 g/ 31,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 minutos, luego entre -15°C y 30°C durante 5 h y luego se inactivó con buffer de fosfato de sodio con pH 7,0 (1,0 M, 120 mL). La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con Na_2CO_3 acuoso y salmuera, luego se secó con MgSO_4 y se concentró hasta secar. El producto bruto (13,8 g de espuma amarilla) se disolvió en CH_2Cl_2 (120 mL) y se enfrió hasta 0°C . Se agregó MCPBA (18,5 g, aproximadamente 107 mmol), seguido de CH_2Cl_2 adicional (40 mL). Se removió el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a

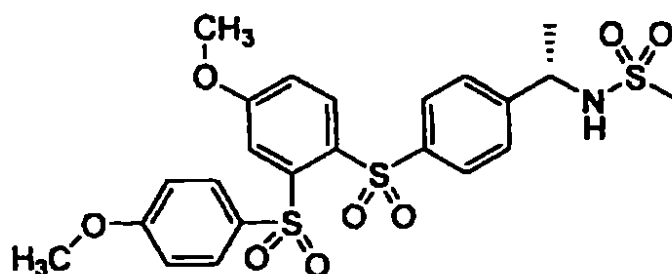
temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron NaCHO_3 acuoso (200 mL) y CH_2Cl_2 y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con NaHSO_3 acuoso, NaHCO_3 , H_2O y salmuera, y luego se secó con MgSO_4 . El producto bruto se purificó por sgc (gradiente de 30% a 50% de EtOAc/ hexanos) para dar 7,21 g (45%) de Compuesto 3.

Compuesto 4

Compuesto 4. El compuesto 3 (4,47 g, 8,02 mmol) se disolvió en p-dioxano (16 mL) y se enfrió hasta los 0°C . Se agregó LiOH (1,0 M acuoso, 10

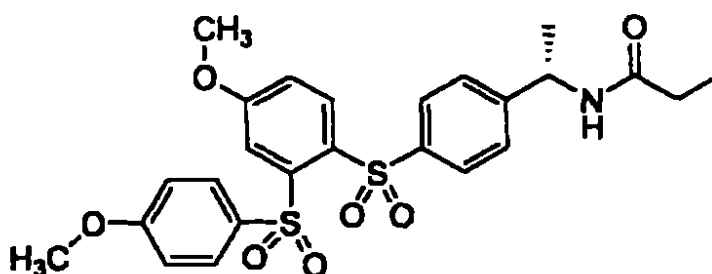


mL, 10 mmol) y se removió el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego se concentró. Se agregaron CH_2Cl_2 (100 mL) y NaOH (1,0 M acuoso, 10 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 adicional y la fase orgánica combinada se secó con MgSO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por sgc (fase móvil gradiente de 2%-10% de MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2) para dar 3,23 g (87%) del Compuesto 4.



Compuesto I

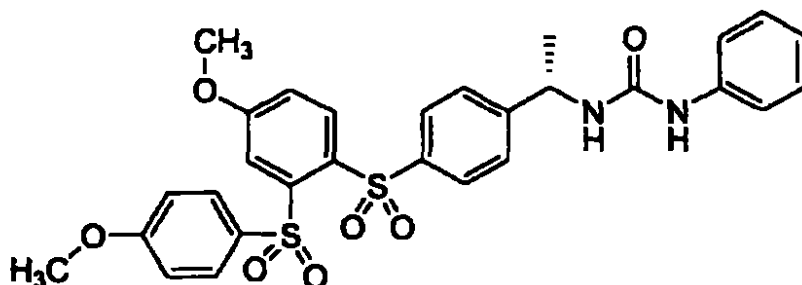
Compuesto I. El compuesto 4 (3,08 g, 6,67 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (33 mL) y trietilamina (1,40 mL, 10,0 mmol) luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó MsCl (569 µL, 7,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y 15 min. Se agregó ácido cítrico (0,5 M, 40 mL) y un adicional de CH₂Cl₂ y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico, NaHCO₃, y salmuera y luego se secó con MgSO₄. El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó por sgc (gradiente de 40%-70% de EtOAc/ hexanos) para dar 3,44 g (96%) del Compuesto I como un sólido.



Compuesto II

Compuesto II. El Compuesto 4 (27,5 mg, 0,0595 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (226 µL) y DIPEA (12 µL). Una solución de cloruro de propionilo en 1,2-dicloroetano (1M, 75 µL, 0,075 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la reacción poliestireno de tris(2-aminoetil)amina (4,1 mmol N/g, aproximadamente

60 mg). La mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 1 hora a temperatura ambiente. El producto bruto se concentró, luego se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un SepPak de gel de sílice (Waters Corp.). El filtrado resultante se concentró para dar 9 mg (29%) del compuesto II.

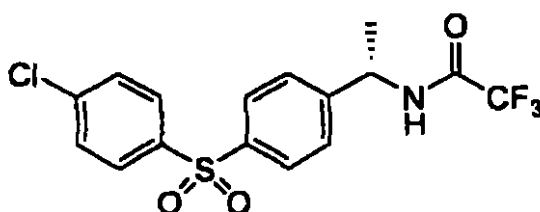


Compuesto III

Compuesto III. El Compuesto 4 (25 mg, 0,154 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (270 μL). Se agregó una solución de isocianato de fenilo disuelto en tolueno (1,0 M, 65 mL, 0,065 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la reacción poliestireno de tris(2-aminoetil)amina (4,1 mmol N/g, aproximadamente 60 mg). La mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 40 minutos a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc y la mezcla de reacción se filtró a través de un SepPak de gel de sílice (Waters Corp.). El filtrado resultante se concentró para dar 18 mg (57%) del Compuesto III.

EJEMPLO II

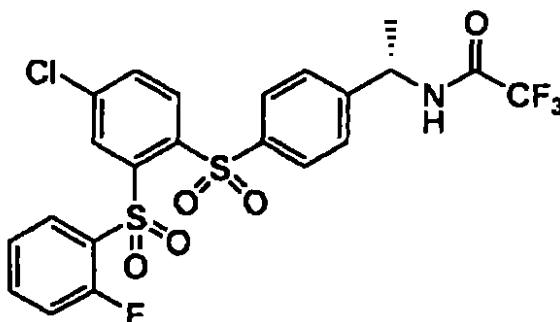
Ei/:



Compuesto 5

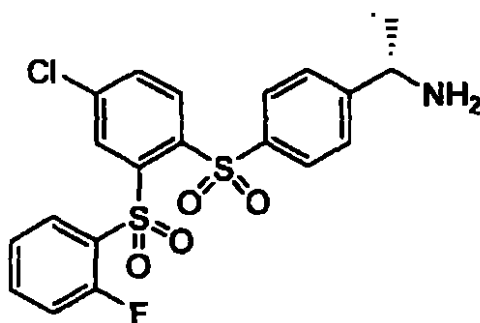
Compuesto 5. En un frasco de tres cuellos secado sobre llama bajo una manta de N_2 se disolvió el compuesto 1 (40,0 g, 134 mmol) en THF anhidro (535 mL) y se enfrió hasta -75°C (temperatura interna). Una solución de metil litio (1,4 M en éter dietílico, 105, mL, 147 mmol) se agregó a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de -60°C . La reacción se agitó durante 15 minutos y una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 62 mL, 155 mmol) se agregó a una tasa que mantuvo la temperatura interna de la reacción por debajo de -65°C . La mezcla de reacción se agitó durante 40 min, y una solución de bis(4-clorofenil)disulfuro (42 g, 146 mmol) disuelto en THF anhidro (90 mL) se agregó mediante un embudo de adición durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, luego se inactivó con HCl (1M acuoso, 200 mL, 200 mmol). Se agregó EtOAc (500 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con 500 mL de EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó con KOH acuoso 1M, agua y salmuera. Luego se secó con $MgSO_4$, el solvente se evaporó para dar 54,1 g de un sólido. El producto bruto (52,3 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (750 mL) y se enfrió hasta 2°C (temperatura interna). Se agregó MCPBA (60%, 184 g) en porciones durante 1 hr y 20 min. manteniendo la temperatura interna por debajo de los 15°C . La mezcla de reacción se agitó un adicional de 2 h. Se agregaron NaOH (1M acuoso, 500 mL) y CH_2Cl_2 y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con NaOH acuoso 1M, agua, y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$. Luego de la evaporación del solvente, se obtuvo un sólido (65 g). El producto bruto se purificó parcialmente por trituración a partir de Et_2O / hexanos para dar

33,3 g de un sólido que posteriormente se purificó por medio de sgc (20%-25% de EtOAc/ hexanos) para dar 30 g (57%) de Compuesto 5 como un sólido.

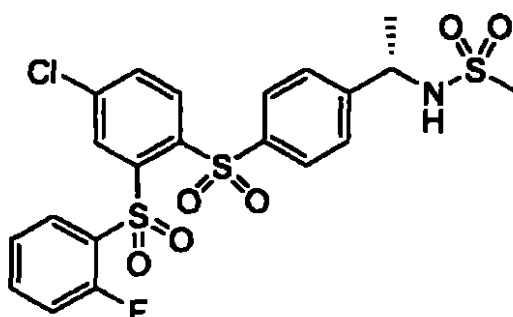


Compuesto 6

Compuesto 6. En un frasco de tres cuellos secado sobre llama bajo una manta de N_2 se disolvió el Compuesto 5 (44,0 g, 112 mmol) en THF anhidro (450 mL) y se enfrió en un baño de hielo seco/ IPA. Una solución de n-butil litio (2,5 M en hexanos, 92 mL, 230 mmol) se agregó a una tasa que mantuvo la temperatura interna de la reacción por debajo de -60°C , y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Una solución de fluoruro de 2-fluorobencensulfonilo (22,3 g, 125 mmol) disuelto en THF anhidro (20 mL) se agregó y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche y se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta los 0°C y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (300 mL). Se agregaron EtOAc (600 mL) y salmuera (25 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$. Los solventes se evaporaron, lo que produjo una espuma (62 g). El producto bruto se purificó por sgc (fase móvil de 20%-25% de EtOAc/ hexanos) lo que dio 9,1 g (15%) de Compuesto 6.

**Compuesto 7**

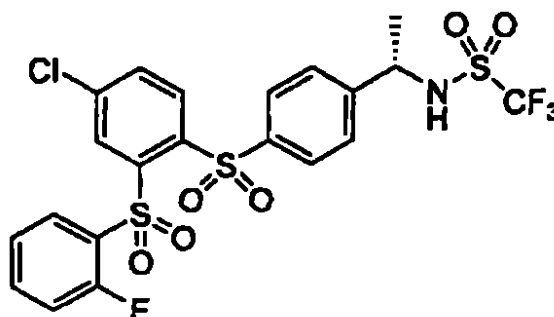
Compuesto 7. El Compuesto 6 (6,77 g, 12,3 mmol) se disolvió en dioxano (15 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó hidróxido de litio acuoso (1M, 15 mL, 15 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, luego se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 adicional y la fase orgánica combinada se secó con MgSO_4 . La evaporación del solvente produjo 5,66 g de una espuma que se purificó por medio de sgc (10% de MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2) para dar 4,27 del Compuesto 7 (77%).

**Compuesto IV**

Compuesto IV. El compuesto 7 (2,66 g, 5,86 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (28 mL) trietilamina (0,98 mL) y se enfrió hasta 0°C . Se agregó MsCl (0,499 mL, 6,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h. La mezcla de

reacción se repartió entre agua y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 adicional y la fase orgánica combinada se secó con MgSO_4 . La evaporación del solvente produjo 3,0 de una espuma que se purificó por sgc (gradiente de 40%-50% de EtOAc/ hexanos) para dar 2,77 g (89%) del Compuesto IV.

Compuesto IV: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8,61-5,97 (m, 2H), 8,40 (d, 8 Hz, 1 H), 8,24-8,21 (m, 1 H), 7,96 (d, 8 Hz, 2H), 7,86-7,83 (m, 1 H), 7,70-7,63 (m, 1 H), 7,52 (d, 8 Hz, 2H), 7,46-7,40 (m, 1 H), 7,18-7,12 (m, 1 H), 4,80-4,70 (m, 1 H), 2,71 (s, 3H), 1,56 (d, 7 Hz, 3H).

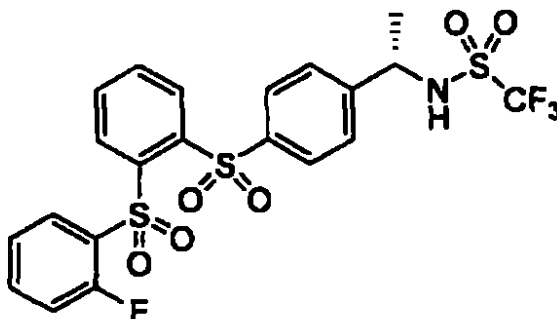


Compuesto V

Compuesto V. El compuesto 7 (26,1 g, 57,4 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (200 mL) y trietilamina (20 mL) y se enfrió hasta -78°C . Se agregó anhídrido triflico (10,45 mL, 62,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con MgSO_4 . El solvente se evaporó para dar 42 g de una espuma. El producto bruto se purificó mediante sgc (gradiente de 33%-50% de EtOAc/ hexanos) para dar 29,7 g (88%) de Compuesto V.

Compuesto V : ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8,61-8,59 (m, 1 H), 8,39 (d, 8 Hz, 1 H),

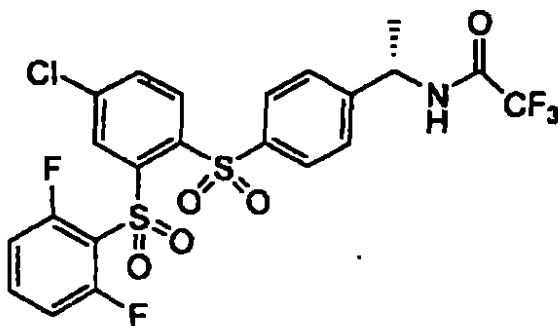
8,29-8,24 (m, 1 H), 7,99 (d, 8 Hz, 2H), 7,86-7,82 (m, 1 H), 7,67-7,62 (m, 1 H), 7,49 (d, 8 Hz, 1 H), 7,46-7,40 (m, 1 H), 7,16-7,10 (m, 1 H), 4,89-4,84 (m, 1 H), 1,65 (d, 6 Hz, 1 H).



Compuesto VI

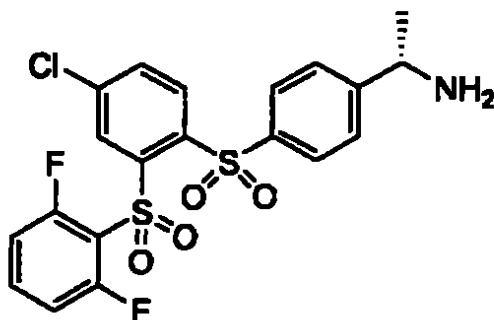
Compuesto VI. El Compuesto V (300 mg, 0,512 mmol) se disolvió en metanol (60 mL). Se agregaron bicarbonato de sodio (720 mg, 8,57 mmol) y 5% de paladio sobre carbono (480 mg). La mezcla de reacción se agitó en un aparato Parr bajo 52 psi de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El material resultante se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y los solventes se evaporaron. El producto bruto se purificó por medio de sgc (33% de EtOAc/hexanos) para dar 257 mg (91%) del Compuesto VI.

EJEMPLO III



Compuesto 8

Compuesto 8. En un frasco de tres cuellos secado sobre llama bajo una manta de N_2 se disolvió el Compuesto 5 (35,7 g, 91 mmol) en THF anhidro (360 mL) y se enfrió en un baño de hielo seco/ IPA. Una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 76 mL, 190 mmol) se agregó a una tasa que mantuvo la temperatura interna de la reacción por debajo de -60°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se agregó una solución de fluoruro de 2,6-difluorobencensulfonilo (19,47 g, 99,28 mmol) disuelto en THF anhidro (60 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (400 mL). Se agregó EtOAc (500 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$. El solvente se evaporó para dar 60,7 g de un aceite que se purificó por sgc (gradiente de 15%-40% de EtOAc/ hexanos) lo que dio 14,4 g (28%) de Compuesto 8.

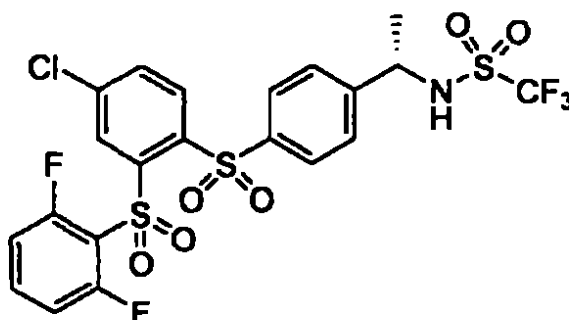


Compuesto 9

Compuesto 9. El Compuesto 8 (21,1 g, 37,2 mmol) se disolvió en dioxano (47 mL) y se agregó hidróxido de litio acuoso (1,0M, 41 mL, 41 mmol). Luego de 5,5 h, se agregó LiOH adicional (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase acuosa se extrajo con un adicional de CH_2Cl_2 y la fase orgánica

se secó con MgSO_4 . Los solventes se evaporaron para dar 17,6 g de una espuma y el producto bruto se purificó por sgc (gradiente de 1%-3% de MeOH (NH_2)/ CH_2Cl_2) para dar 12,2 g (69%) de Compuesto 9.

Compuesto VII

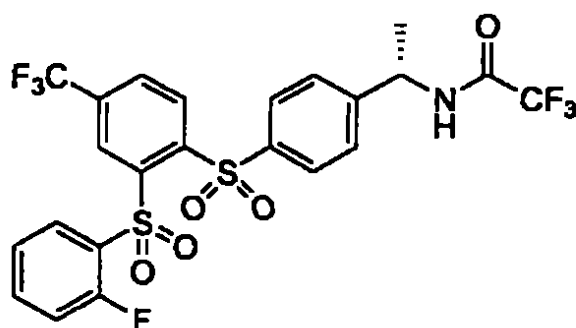


Compuesto VII. El Compuesto 9 (10,7 g, 22,6 mmol) se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 (90 mL) y trietilamina (8 mL) y se enfrió hasta -78°C . Se agregó anhídrido triflico 3,80 mL, 22,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 . Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó por sgc para dar 9,88 (73%) del Compuesto VII.

EJEMPLO IV

Compuesto 5. En un frasco secado sobre llama bajo manta de N_2 el Compuesto 1 (39,2 g, 132 mmol) se disolvió en THF anhidro (1 L) y se enfrió en un baño de hielo seco/ acetona. Se agregó una solución de metil litio (1,6 M en Et_2O , 82,7 mL, 132 mmol) seguido de una solución de $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexanos, 53 mL, 133 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 25 min. y se agregó una solución de bis(4-trifluorometilfenil)disulfuro (46,9 g, 132 mmol) disuelto en THF (200 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se

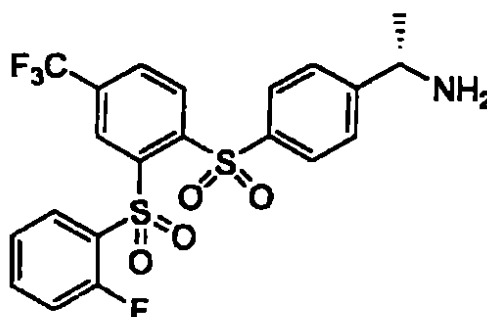
inactivó con agua y se concentró. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 . El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó por medio de sgc (20% EtOAc/ hexanos) para dar 49,2 g (95%) de un sólido. Este material (49,2 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (1,2 L) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó MCPBA (60%, 90 g) en pequeñas porciones. Luego de 1 h, el baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y 10% de NaCHO_3 acuoso. La fase orgánica combinada se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 . El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó por sgc (25% de EtOAc/ hexanos) para dar 46,3 g (85%) de Compuesto 5.



Compuesto 10

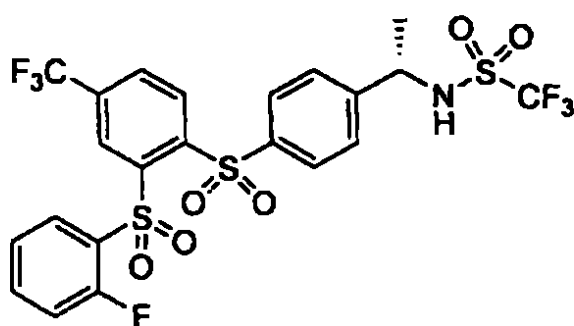
Compuesto 10. En un frasco secado sobre llama bajo manta de N_2 , el Compuesto 5 (21,55 g, 50,7 mmol) se disolvió en THF anhidro (300 mL) y se enfrió en un baño de hielo seco/ IPA. Se agregó una solución de metil litio (1,6M en Et_2O , 32 mL, 51 mmol), seguido de $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexanos, 20,3 mL, 50,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Una solución de Bis-(2-fluorofenil)bisulfuro (14,2 g, 55,7 mmol) disuelto en THF se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78°C . El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó bajo agitación durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_4 y

los solventes se evaporaron. El producto bruto se purificó por medio de sgc (25% de EtOAc/ hexanos) para dar 23,2 g de un sólido. Este material se disolvió en CH_2Cl_2 (400 mL) y se enfrió en un baño de hielo. SE agregó MCPBA (60%, 30,3 g) en varias porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y 5% de Na_2CO_3 acuoso. La fase orgánica se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 . Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó por medio de sgc (25% de EtOAc/ hexanos) para dar 10,84 g (44%) del Compuesto 10.



Compuesto 11

Compuesto 11. El Compuesto 10 (11,88 g, 20,36 mmol) se disolvió en dioxano (200 mL) y se agregó hidróxido de litio acuoso (1,0 M, 400 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y luego se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar 9,34 g (99%) de Compuesto 11.

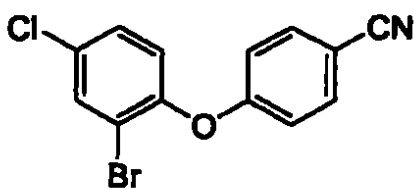


Compuesto VIII

Compuesto VIII. El Compuesto 11 (0,63 g, 1,29 mmol) se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 (60 mL) y trietilamina (0,27 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó anhídrido triflico (0,55 g, 1,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 3 h. La reacción se repartió entre agua y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 . El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó por sgc (20%) de EtOAc/ hexanos) para dar 0,53 g (66%) de Compuesto VIII.

Compuesto VIII : ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8,89-8,87 (m, 1 H), 8,58 (d, 8 Hz, 1 H), 8,32-8,25 (m, 1 H), 8,15-8,11 (m, 1 H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1 H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1 H), 7,16-7,09 (m, 1 H), 5,62 (d, 8 Hz, 1 H), 4,90-4,80 (m, 1 H), 1,63 (d, 7 Hz, 3H).

EJEMPLO V

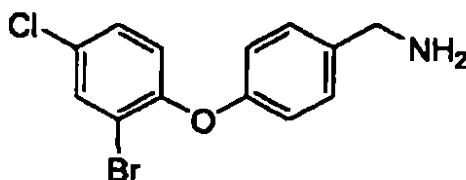


Se agregaron hidróxido de potasio (3,1 g, 55,2 mmol) 2-bromo-4-clorofenol (9,52 g, 45,9 mmol) y 4-fluorobenzonitrilo (5,73 g, 47,3 mmol) a DMA (25 mL) y la mezcla de reacción se agitó entre 100°C y 110°C durante una semana. La

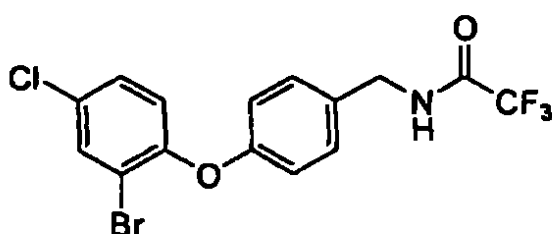
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente un adicional de dos días. Los solventes se removieron en forma parcial a en un evaporador rotativo y la mezcla resultante se repartió entre agua y una solución de 3:1 de Et₂O/ hexanos. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con MgSO₄. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó por sgc (20%-30% de CH₂Cl₂/ hexanos) para dar 11,96 g (81%) de un aceite.

Compuesto 12

Compuesto 12. El producto obtenido del paso anterior (5,90 g, 19,1 mmol) se colocó bajo atmósfera de N₂ y se agregó una solución de borano en THF (1,0M, 21 mL, 21 mmol) lo que produjo una exotermia. Una vez que la

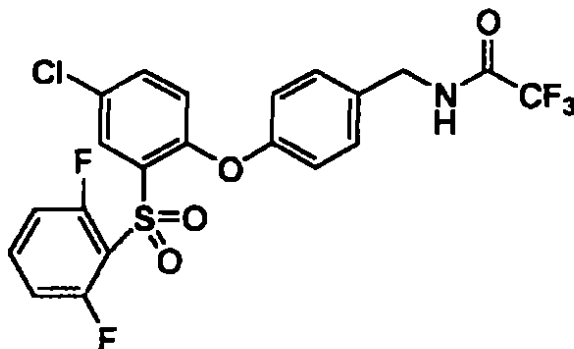


mezcla de reacción había recuperado la temperatura ambiente, se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante la noche. Se agregó borano adicional en THF (1,0 M, 20 mL, 20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante un adicional de 26 h y luego se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (55 mL) y la mezcla de reacción se concentró en forma parcial. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso (1,0 M). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar 6,2 g de un aceite. Este material se disolvió en Et₂O y se agregó una solución de HCl en Et₂O lo que produjo que el Compuesto 12 (5,2 g, 78%) se precipite como un sólido.



Compuesto 13

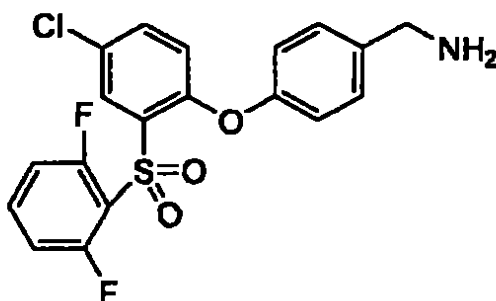
Compuesto 13. El Compuesto 12 (5,13 g, 16,6 mmol) se suspendió en una mezcla de CH_2Cl_2 (40 mL) y trietilamina (7,5 mL). La mezcla se enfrió en un baño de agua-hielo y se agregó TFAA (2,35 mL, 16,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y 20 min y se removió en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y 20 min adicional a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso (0,5 M), NaCHO_3 acuoso saturado, agua y salmuera, luego se secó con MgSO_4 . Los solventes se evaporaron y el producto bruto (5,22 g) se purificó a través de sgc (gradiente de 10% -20% de EtOAc/ hexanos) para dar el Compuesto 13.



Compuesto 14

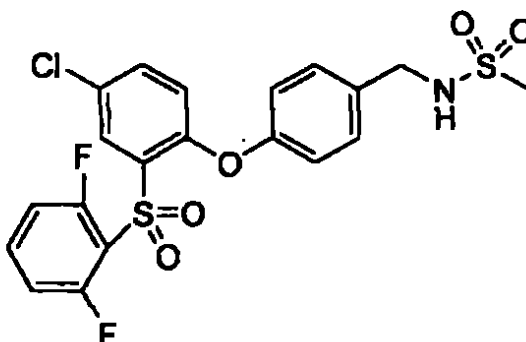
Compuesto 14. En un frasco secado sobre llama bajo manta de N_2 , el Compuesto 13 (1,00 g, 2,47 mmol) se disolvió en THF anhidro (13 mL) y se enfrió en un baño de hielo seco/ IPA. Se agregó metil litio (1,4M en Et_2O , 2,3 mmol)

seguido de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,3 mL, 3,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C . Se agregó una solución de fluoruro de 2,6-difluorobencensulfonilo (1,10 g, 5,60 mmol) disuelto en THF y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con buffer de fosfato de sodio con pH 7 (1,0 M) y se agregó EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 . Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó por medio de sgc (gradiente 20%-33% de EtOAc/hexanos) para dar 76 mg de Compuesto 14.



Compuesto 15

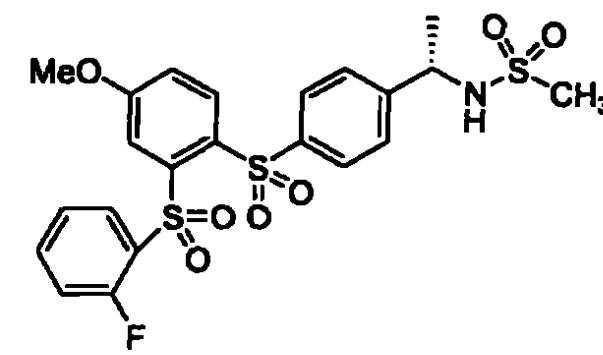
Compuesto 15. El Compuesto 14 (59 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 700 μL de dioxano y se agregó LiOH (1,0M, 300 μL , 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se repartió entre CH_2Cl_2 y NaOH acuoso 1,0M. La fase orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó a través de PTLC (placas de sílice-Merck, 3% de (MeOH/ NH_3)/ CH_2Cl_2) para dar el Compuesto 15 deseado. (21 mg, 45%).



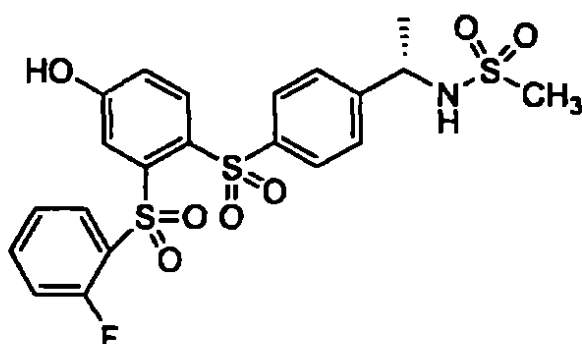
Compuesto IX

Compuesto IX. El Compuesto 15 (17 mg, 0,042 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (166 μL) y DIPEA (20 μL). El frasco se enfrió en un baño de hielo/ agua y se agregó MsCl (12 μL , 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 1 h y 30 min. La mezcla resultante se repartió entre agua y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$. El producto bruto se purificó a través de PTLC (50% de EtOAc/ hexanos) para dar 10 mg (50%) del Compuesto IX.

EJEMPLO VI



Compuesto 16

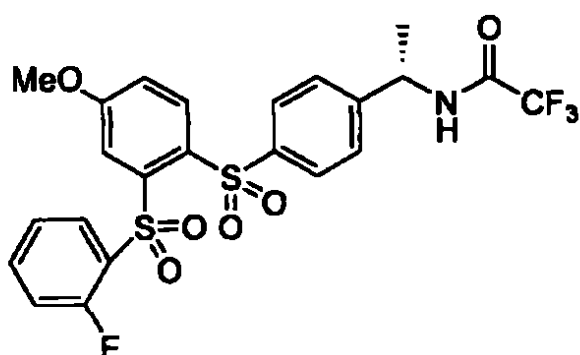


Compuesto X

El **Compuesto 16** (0,116 g, 0,22 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (4 mL) y se enfrió hasta los 0°C . Se agregó solución de BBr_3 (1,0 M en CH_2Cl_2 , 0,66 mL) y se removió el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se inactivó con agua a -78°C . La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica resultante se lavó con NaHCO_3 acuoso, H_2O (3 X 5 mL), y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , y el solvente se removió al vacío para dar 0,09 g de producto bruto. EL producto se aisló por PTLC (5% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para suministrar el **Compuesto X** (0,01 g, 8,8%).

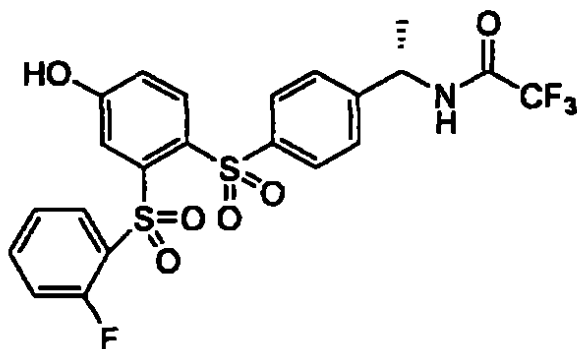
Compuesto 16: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 1,54 (d, $J = 6,9$ Hz 3H), 2,67 (s, 3H), 4,72 (q, $J = 5$ Hz 1H), 4,86 (br. d, $J = 5$ Hz, 1H, NH), 7,08-8,42 (m, 11H).

EJEMPLO VII

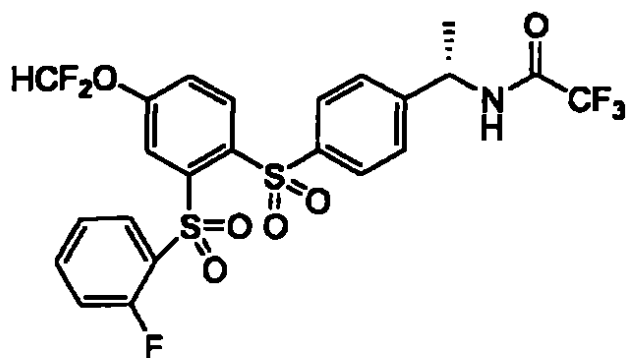


Compuesto 17

El **Compuesto 17** se convirtió en **Compuesto 18** mediante el uso del procedimiento que se describe en el Ejemplo VI.

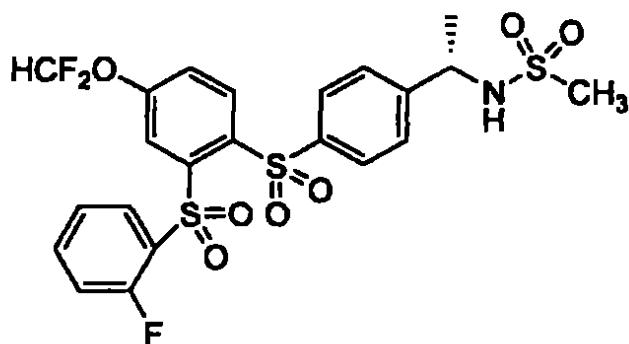


Compuesto 18



Compuesto 19

El **Compuesto 18** (0,34 g, 0,64 mmoles) se disolvió en DMF (11 mL), se agregó carbonato de cesio (0,84 g, 2,58 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 15°C. Se introdujo gas de bromodifluorometano seco en la solución y se hizo burbujear durante 15-20 min. El progreso de la reacción se supervisó por TLC y luego de completar la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (4 X 10 mL), y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para dar 0,36 g de un aceite. El producto bruto se purificó por PTLC (50% de EtOAc/ hexanos) para suministrar 0,31 g (83%) de **Compuesto 19**.

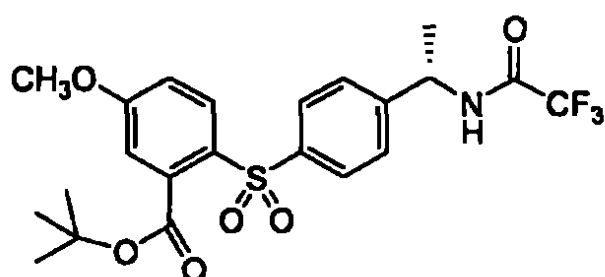


Compuesto XI

El **Compuesto 19** se convirtió en el **Compuesto XI** con el uso del procedimiento que se describe en el ejemplo II.

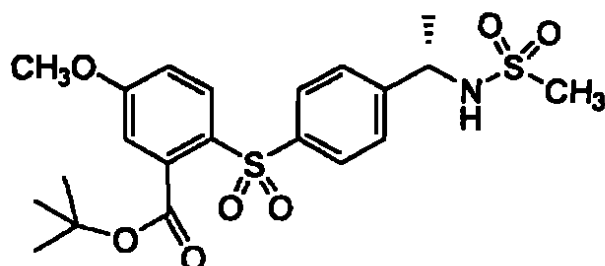
Compuesto XI: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,51 (d, J= 7,2 Hz 3H), 2,67 (s, 3H), 4,702 (q, J= 6,8 Hz 1H), 5,05 (br. d, J= 6,4 Hz, 1H, NH), 6,71 (t, J= 71,6 Hz, CF₂H) 7,07-8,47 (m, 11H).

EJEMPLO VIII



Compuesto 20

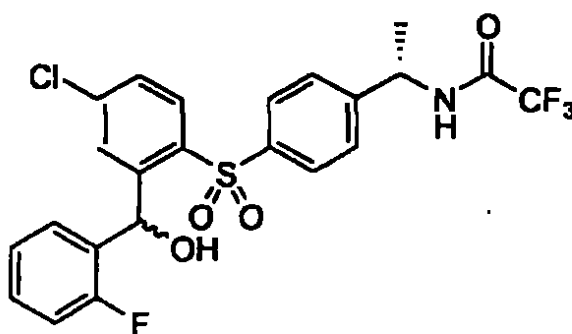
Compuesto 20. A una solución del Compuesto 2 (5,00 g, 12,9 mmol) en THF anhidro (75 mL) a -78°C se agregó *n*-BuLi (13 mL), 2,5 M en hexanos, 32 mmol) por goteo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Una solución de dicarbonato de di-*t*-butilo (3,10 g, 14,2 mmol) en THF anhidro (25 mL) se agregó en una porción a través de una cánula. La reacción se dejó proceder durante 4 h a -78°C. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (~250 mL) y se lavó en forma sucesiva con NaHSO₄ acuoso saturado (~100 mL), agua (~100 mL), y salmuera (~100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir un sólido. La purificación adicional del sólido por sgc (25% de EtOAc/ hexanos) dio 5,32 g (84%) del Compuesto 20 como un sólido.



Compuesto XII

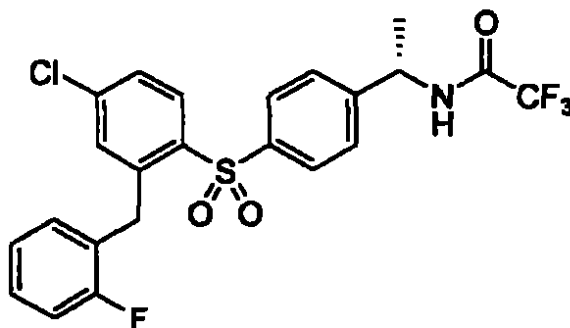
Compuesto XII. El Compuesto 20 (2,06 g, 4,23 mmol) se disolvió en metanol (40 mL) y se agregó una solución de carbonato de potasio (2,92 g, 21,1 mmol) en agua (10 mL). La reacción se dejó proceder durante 18 h. Luego se eliminó el solvente por evaporación bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se repartió entre agua (~100 mL) y EtOAc (~400 mL). La fase acuosa se extrajo en forma adicional con EtOAc (~100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~500 mL), luego se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se filtraron. La evaporación del solvente dio 1,22 g (74%) de 2-[(4-(S)-aminoetil)fenil]sulfonil-5-metoxibenzoato de *t*-butilo, un aceite, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. Se agregó MsCl (242 μL , 357 mg, 3,75 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3,0 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min., luego se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente, y posteriormente se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (~50 mL) y se lavó sucesivamente con HCl 1M (~50 mL), agua (3 x ~50 mL) y salmuera (~50 mL). La solución orgánica se lavó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró para producir un sólido. La purificación posterior del producto bruto por sgc (25% de EtOAc/ hexanos) dio 1,41 g (96%) de Compuesto XII como un sólido.

EJEMPLO IX



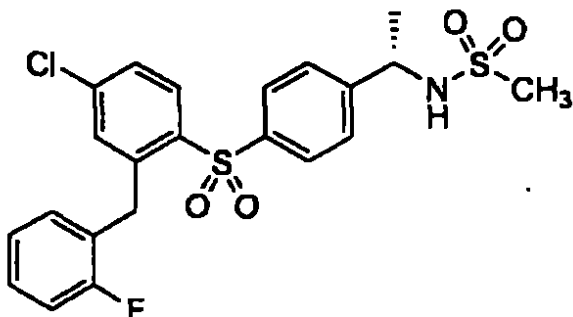
Compuesto 21

Compuesto 21. En un frasco secado sobre llama bajo manta de N_2 , el Compuesto 5 (400 mg, 1,0 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 mL) y se enfrió hasta -78°C . Una solución de $n\text{-BuLi}$ (1,0 M en hexanos, 1,9 mL, 1,9 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregó 2-fluorobenzaldehído (200 mg, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). Se agregó cloruro de metileno (30 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de sgc (25% de EtOAc/ hexanos) para dar 330 mg (62%) de Compuesto 21 como un polvo.



Compuesto 22

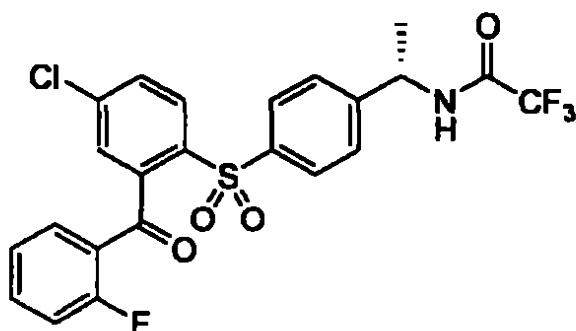
Compuesto 22. El Compuesto 21 (10 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó trietilsilano (40 μL , 0,25 mmol) seguido de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (20 μL , 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de remover el solvente, el producto bruto se purificó a través de PTLC (25% de EtOAc/ hexanos) para dar 6,0 mg (62%) de Compuesto 22 como un aceite.



Compuesto XIII

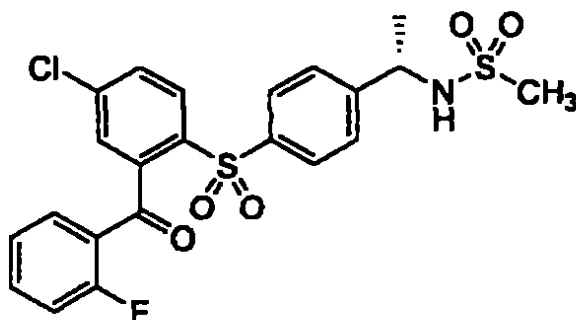
Compuesto XIII. El Compuesto 22 (12 mg) se disolvió en metanol (2 mL) a temperatura ambiente. Se agregó NaOH (1,0 M, 2 mL, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el solvente, se agregaron CH₂Cl₂ (15 mL) y salmuera (15 mL), y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ adicional (15 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta secar. El producto bruto se disolvió entonces en CH₂Cl₂ (10 mL) y se enfrió hasta los 0°C. Se agregó MsCl (14 µL, 0,18 mmol) seguido del agregado de piridina (30 µL, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se entibió lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó salmuera (15 mL) y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de PTLC (25% de EtOAc/ hexanos) para dar 10 mg (86%) de Compuesto XIII como un aceite.

EJEMPLO X



Compuesto 23

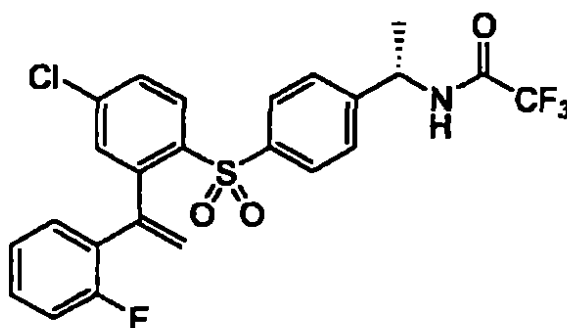
Compuesto 23. El Compuesto 21 (330 mg, 0,64 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) a temperatura ambiente. Se agregó Celite (450 mg) seguido del agregado de PCC (450 mg, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se removió por filtración y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de sgc (33% de EtOAc/ hexanos) para dar 310 mg (94%) de Compuesto 23 como un polvo.



Compuesto XIV

Compuesto XIV. El Compuesto 23 (15 mg) se disolvió en metanol (2 mL) a temperatura ambiente. Se agregó NaOH (1,0 M, 2 mL, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió y se

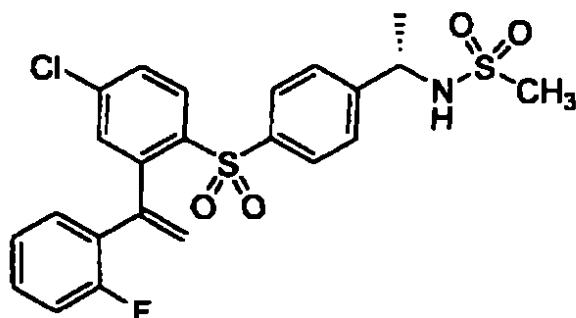
agregaron CH_2Cl_2 (15 mL) y salmuera (15 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con un adicional de CH_2Cl_2 (15 mL) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta secar. El producto bruto se disolvió luego en CH_2Cl_2 (10 mL) y se enfrió hasta 0°C . Se agregó MsCl (15 μL , 0,19 mmol) seguido del agregado de piridina (30 μL , 0,37 mmol). La mezcla de reacción se entibió lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó salmuera (15 mL) y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de PTLC (33% de EtOAc / hexanos) para dar 9 mg (62%) de Compuesto XIV como un aceite.



Compuesto 24

Compuesto 24. Se agitaron bromuro de metiltrifenilfosfonio secado sobre horno (430 mg, 1,2 mmol) y LHDMS (1,0 M en hexanos, 1,8 mL, 1,8 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0°C durante 20 minutos, luego se entibieron hasta lograr la temperatura ambiente y se agitaron durante 10 minutos. Se agregó por goteo una solución del Compuesto 23 (300 mg, 0,58 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó EtOAc (20 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 .

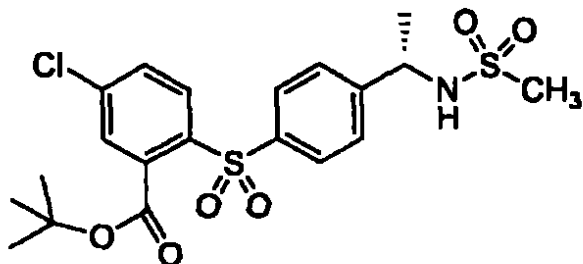
y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de PTLC (25% de EtOAc/ hexanos) para dar 260 mg (87%) de Compuesto 24 como un aceite.



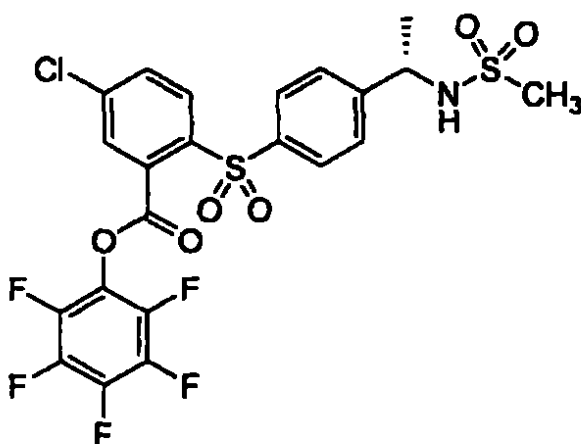
Compuesto XV

Compuesto XV. El Compuesto 24 (200 mg, 0,39 mmol) se disolvió en metanol (3 mL) a temperatura ambiente. Se agregó NaOH (1,0 M, 3 mL, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Se removió el solvente, se agregaron CH₂Cl₂ (20 mL) y salmuera (20 mL), y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con un adicional de CH₂Cl₂ (15 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta secar. El producto bruto se disolvió luego en CH₂Cl₂ (15 mL) y se enfrió hasta los 0°C. Se agregó MsCl (200 µL, 2,5 mmol) seguido del agregado de piridina (400 µL, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se entibió lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó salmuera (15 mL) y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de PTLC (50% de EtOAc/ hexanos) para dar 160 mg (82%) de Compuesto XV como un aceite.

EJEMPLO XI



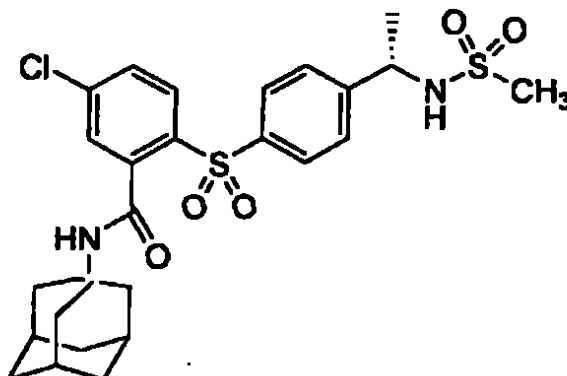
Compuesto 25



Compuesto 26

Compuesto 26. El Compuesto 25 (1,3 g, 2,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente con una mezcla de CH_2Cl_2 / TFA (2:1, 30 mL) durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces en salmuera (40 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta secar. El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (30 mL). Se agregaron EDCI (0,75 g, 3,9 mmol) y pentafluorofenol (0,73 g, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con NaOH acuoso diluido y se lavó con salmuera. La fase orgánica luego se secó sobre Na_2SO_4 y

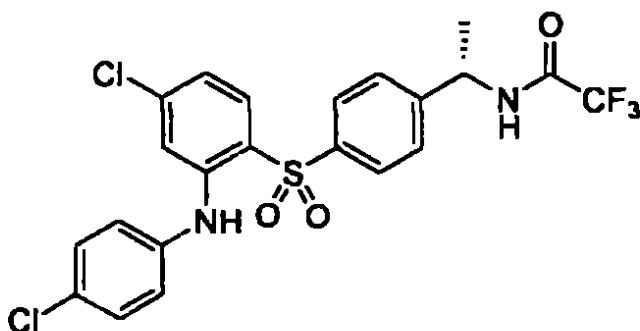
se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de sgc (33% de EtOAc/ hexanos) para dar 1,15 g (72%) de Compuesto 26 como una espuma.



Compuesto XVI

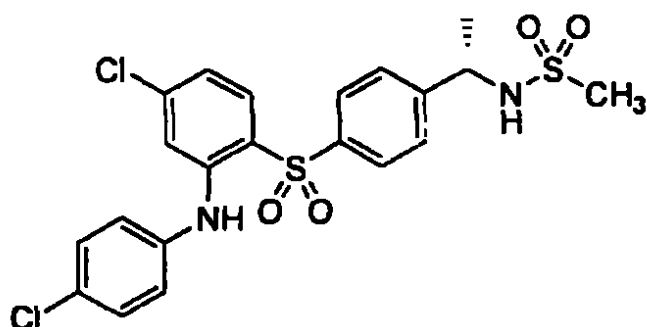
Compuesto XVI. El Compuesto 26 (50 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL). Se agregó 1-adamantanamina (21 mg, 0,14 mmol) seguido del agregado de DIPEA (0,05 mL, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se sometió entonces a resina Amberlyst 15 (300 mg, con carga de 4,1 mmol/g), y se agitó nuevamente durante la noche. La resina se removió por filtración. El filtrado se sometió a resina de carbonato MP (Argonaut Technologies) (100 mg, con carga de 2,64 mmol/g) durante 4 horas. La resina se removió por filtración y el filtrado se concentró para dar 33 mg (70%) de Compuesto XVI como un polvo.

EJEMPLO XII



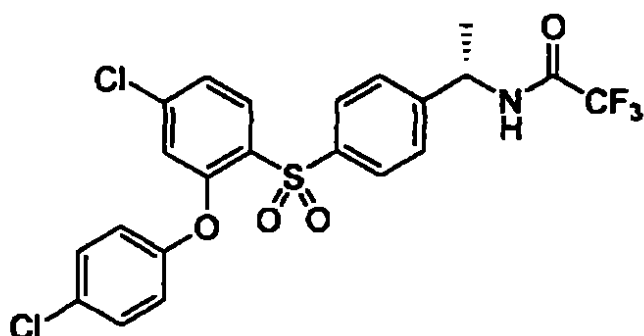
Compuesto 27

Compuesto 27. El Compuesto 5 (500 mg, 1,3 mmol) se disolvió en THF anhidro (6 mL) a temperatura ambiente. Se agregó NaH (53 mg, 60%, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta -78°C , y se agregó n-BuLi (1,0 M en hexanos, 1,5 mL, 1,5 mmol) por goteo bajo atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a -78°C durante 40 min. Se agregó por goteo una solución de I_2 (390 mg, 1,5 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). Se agregó EtOAc (30 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta secar. El producto bruto (640 mg) se utilizó sin purificación adicional. El producto bruto (60 mg) se disolvió en tolueno (2 mL) y se agregaron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg), P^tBu_3 (1 gota), NaO^tBu (14 mg, 0,15 mmol) y *p*-cloroanilina (13 mg, 0,11 mmol). La mezcla se mantuvo en un tubo sellado y se calentó hasta 120°C durante 20 h. Luego de enfriar, se agregaron cloruro de metileno (30 mL) y salmuera (20 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de PTLC (20 % de EtOAc/ hexanos) para dar 18 mg (30%) de Compuesto 27 como un polvo.



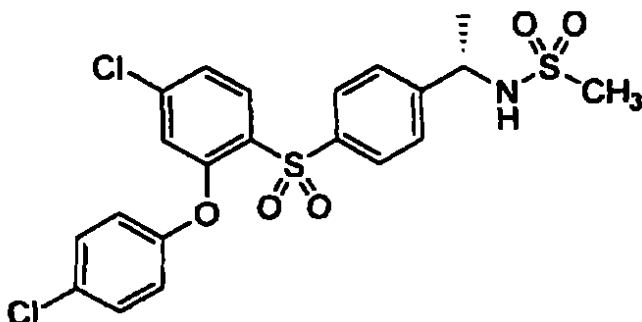
Compuesto XVII

Compuesto XVII. El Compuesto 27 (12 mg) se disolvió en metanol (2 mL) a temperatura ambiente. Se agregó NaOH (1,0 M, 2 mL, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se removió, se agregaron CH₂Cl₂ (20 mL) y salmuera (20 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con un adicional de CH₂Cl₂ (15 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta secar. El producto bruto se disolvió luego en CH₂Cl₂ (15 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregaron MsCl (15 µL, 0,19 mmol) y piridina (30 µL, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se entibió lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de PTLC (33% de EtOAc/ hexanos) para dar 6,0 mg (52%) de Compuesto XVII como un aceite.



Compuesto 28

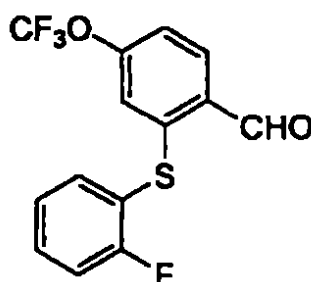
Compuesto 28. El Compuesto 5 (500 mg, 1,3 mmol) se disolvió en THF anhidro (6 mL) a temperatura ambiente. Se agregó NaH (53 mg, 60%, 1,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta los -78°C , y se agregó *n*-BuLi (1,0 M, 1,5 mL, 1,5 mmol) por goteo bajo atmósfera de N_2 , y la temperatura se mantuvo hasta -78°C durante 40 min. Se agregó por goteo una solución de I_2 (390 mg, 1,5 mmol) en THF (2 mL). La reacción se agitó a -78°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). Se agregó EtOAc (30 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró hasta secar. El producto bruto (640 mg) se utilizó sin purificación adicional. El producto bruto (60 mL) se disolvió en tolueno (2 mL) y se agregaron NaH (5 mg, 60%, 0,12 mmol), $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (34 mg, 0,17 mmol) y *p*-clorofenol (15 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en un tubo sellado y se calentó hasta los 120°C durante la noche. Luego de enfriar, se agregaron CH_2Cl_2 (30 mL) y salmuera (20 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de PTLC (20% de EtOAc/ hexanos) para dar 19 mg (31%) de Compuesto 28 como un polvo.



Compuesto XVIII

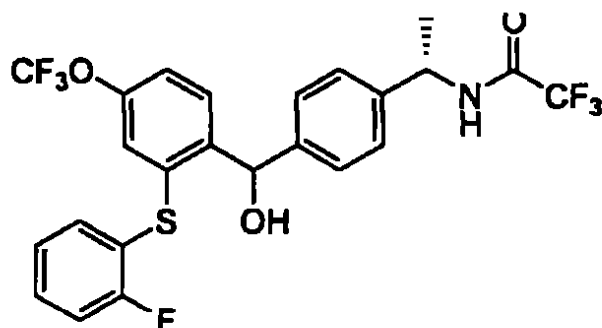
Compuesto XVIII. El Compuesto 28 (15 mg, 29 μmol) se disolvió en metanol (2 mL) a temperatura ambiente. Se agregó NaOH (1,0 M, 2 mL, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió y se agregaron CH_2Cl_2 (20 mL) y salmuera (20 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con un adicional de CH_2Cl_2 (15 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta secar. El producto bruto se disolvió luego en CH_2Cl_2 (15 mL) y se enfrió hasta los 0°C . Se agregó MsCl (20 μL , 0,25 mmol) seguido del agregado de piridina (20 μL , 0,25 mmol). La mezcla de reacción se entibió lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó salmuera (15 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta secar. El producto bruto se purificó a través de PTLC (50% de EtOAc/ hexanos) para dar 7,0 mg (48%) de Compuesto XVII como un aceite.

EJEMPLO XIII



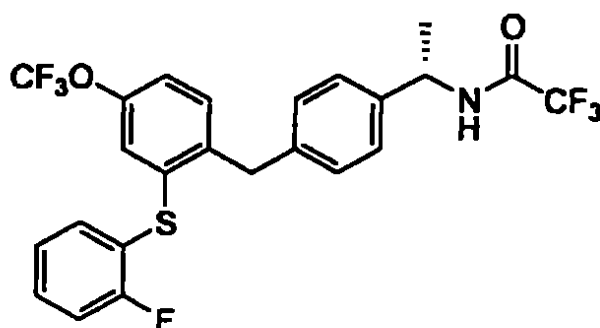
Compuesto 29

Compuesto 29. A una solución de N,N,N-Trimetiletilendiamina (1,2 mL, 8,6 mmol) en THF (8 mL) a -20°C se agregó n-BuLi (1,6 M, 5,4 mL, 8,6 mmol) por goteo. Luego de 15 minutos se agregó 4 trifluorometoxibenzaldehído (1,5 g, 7,8 mmol) en THF (8 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregó un adicional de n-BuLi (1,6 M, 14,6 mL, 23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1 h, luego se colocó en un congelador a -20°C durante 20 h. La mezcla se enfrió hasta los -40°C, y se agregó una solución de bis(2-fluorofenil)disulfuro (4,0 g, 15,7 mmoles) en 30 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó a -35°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 0,5 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. La purificación por sgc (3% EtOAc/ hexanos) dio 1,55 g (62%) de Compuesto 29 como un sólido.



Compuesto 30

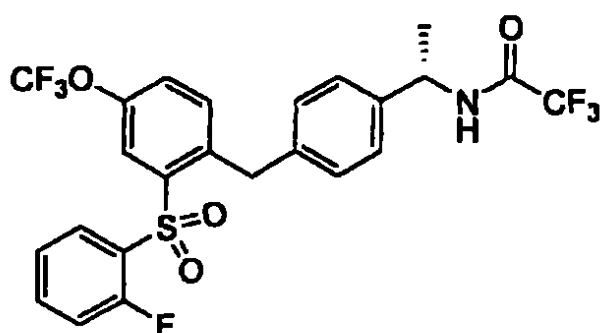
Compuesto 30. Se agregó metil litio (3,25 mL, 5 mmol, éter 1,4 M) a una solución del Compuesto 1 (1,22 g, 4 mmol) a -70°C . Luego de 10 minutos, se agregó n-BuLi (1,6 M en hexanos, 2,83 mL, 5 mmol) y se agitó durante 30 min. Se agregó una solución del Compuesto 29 (1,44 g, 4,55 mmoles), disuelta en THF (15 mL). La mezcla resultante se agitó a -70°C durante 2,5 h, se inactivó con agua, se entibió hasta los 0°C y luego se extrajo con 2 x 50 mL de EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. La purificación por sgc (EtOAc: hexanos) dio el Compuesto 30 (1,4 g, 58%) como una goma.



Compuesto 31

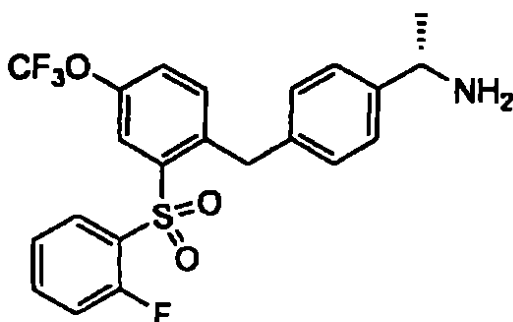
Compuesto 31. Se agregó trietilsilano (3,5 mL, 22,5 mmol) a una solución de Compuesto 30 (0,6 g, 1,125 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL), seguido del agregado

de eterato de trifluoruro de boro (0,32 mL, 1,94 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de CH_2Cl_2 , se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un sólido. La purificación a través de PTLC (25% de EtOAc/ hexanos (1:3) dio el Compuesto 31 (0,47 g, 89%) como un sólido.



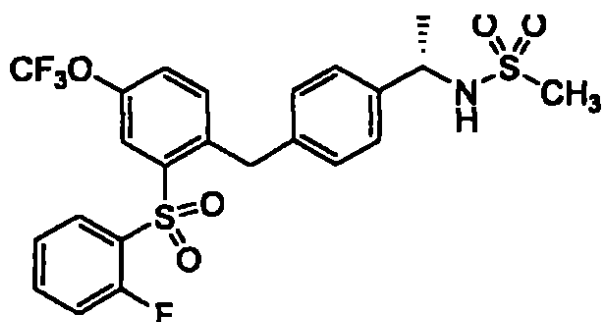
Compuesto 32

Compuesto 32. Se agregó MCPBA (1,56 g (56%), 5,09 mmol) a una solución del Compuesto 31 (0,47 g, 0,9 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 16 horas, la reacción se lavó con 5% de NaHSO_3 acuoso, NaHCO_3 acuoso, y agua. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el Compuesto 31 (0,4 g, 82%) como un sólido.



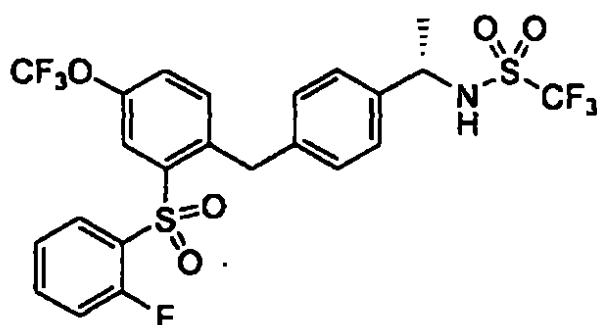
Compuesto 33

Compuesto 33. Se agregó LiOH 1M acuoso (9,7 mL, 9,7 mmol) a una solución del Compuesto 32 (1,78 g, 3,2 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche. El solvente se removi6 bajo presión reducida y el residuo se disolvi6 en 50 mL de CH₂Cl₂ y se lav6 con 10 mL de salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite, que se utiliz6 en el paso siguiente sin purificación adicional.

**Compuesto 34**

Compuesto 34. Se agregó trietilamina (0,28 mL, 2 mmol) a una solución del Compuesto 33 (0,18 g, 0,4 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, seguido del agregado de MsCl (0,061 mL, 7,9 mmol) en 0,2 mL de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó durante la noche, luego se lav6 con 2 x 10 mL, se sec6 sobre Na₂SO₄, se filtr6 y se concentr6 para dar un aceite. El aceite se purific6 a trav6s de PTLC con el uso de EtOAc: hexanos (1:1) como el solvente para dar el Compuesto 34 (0,137 g, 65%) como un s6lido.

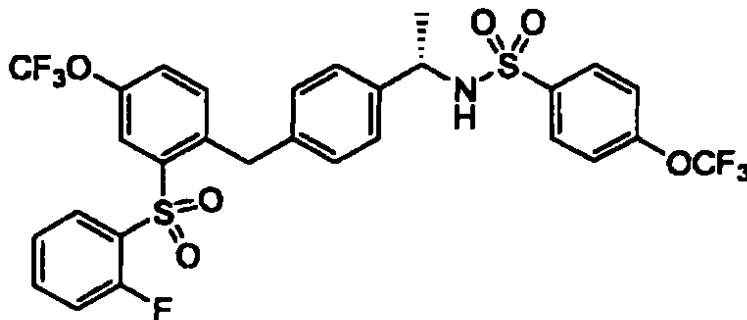
00/80 176



Compuesto XIX

Compuesto XIX. Se agregó trietilamina (0,296 mL, 2,1 mmol) a una solución del compuesto 33 (0,4 g, 0,9 mmol) en 8 mL de CH_2Cl_2 , enfriado hasta 0°C , seguido del agregado de una solución de anhídrido trifluorometansulfónico (0,54 g, 1,9 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró bajo presión reducida para dar el Compuesto XIX bruto. El producto bruto se purificó a través de PTLC con el uso de 33% de EtOAc: hexanos para dar el Compuesto XIX como un sólido (0,32 g, 62%).

EJEMPLO XIV

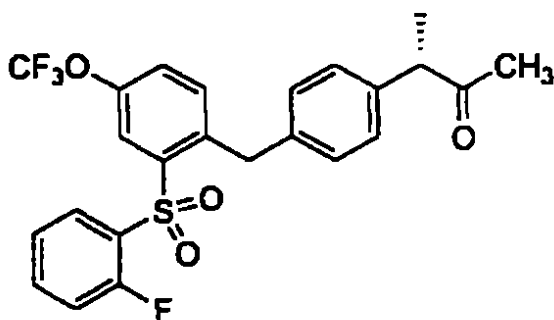


Compuesto XX

Compuesto XX. Se agregó trietilamina (0,018 mL, 0,129 mmol) a una solución del Compuesto 33 (0,05 g, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 mL) seguido del agregado de cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencensulfonilo (0,02 mL, 0,118 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 10 h. La

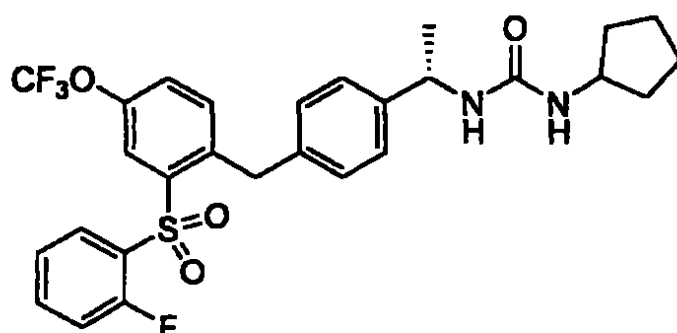
177
00/81

mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de CH_2Cl_2 , se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por PTLC (33% de EtOAc: hexanos) para dar el Compuesto XX como un sólido (0,048 g, 65%).



Compuesto XXI

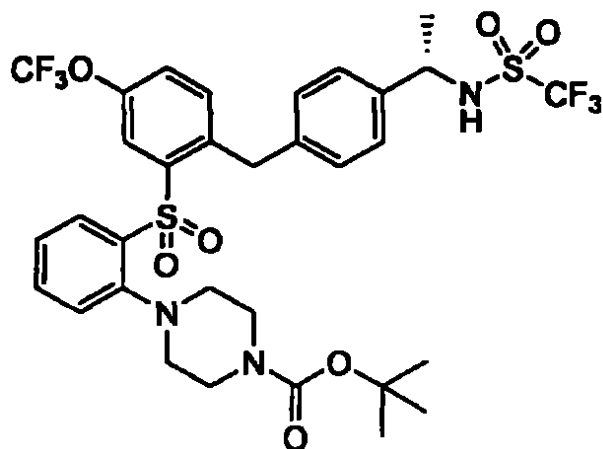
Compuesto XXI. Se agregó trietilamina (0,012 mL, 0,086 mmol) a una solución del Compuesto 33 (0,033 g, 0,073 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a -5°C . Se agregó una solución de cloruro de acetilo (0,0057 mL, 0,08 mmol) en 0,5 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los orgánicos se lavaron con agua, y luego se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por PTLC (EtOAc) para suministrar el Compuesto XXI como un sólido (0,009 g, 25%).



Compuesto XXII

Compuesto XXII. Se agregó isocianato de ciclopentilo (0,0135 g, 0,12 mmol) como una solución de CH_2Cl_2 (0,5 mL) a una solución del Compuesto 33 (0,05 g, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió bajo presión reducida y el producto bruto se sometió a PTLC (EtOAc/ hexanos a 1:2) para suministrar el Compuesto XXII (0,04 g, 65%).

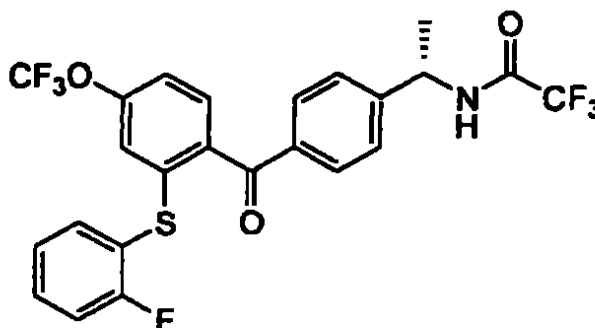
EJEMPLO XV



Compuesto XXIII

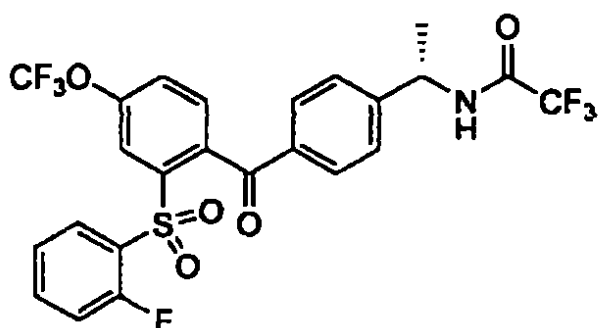
Compuesto XXIII. Se agregó N-Boc-piperazina (0,5 g, 2,68 mmol) a una solución del Compuesto XIX (0,2 g, 0,34 mmol) en CH₃CN (10 mL). La reacción se calentó a 80°C durante 72 h. Se agregó un adicional de N-Boc-piperazina (0,25 g, 1,34 mmol) y se calentó a 80°C durante otras 16 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el producto bruto se purificó a través de PTLC (50% de EtOAc: hexanos) para suministrar el Compuesto XXIII como un sólido (0,096 g, 37%).

EJEMPLO XVI



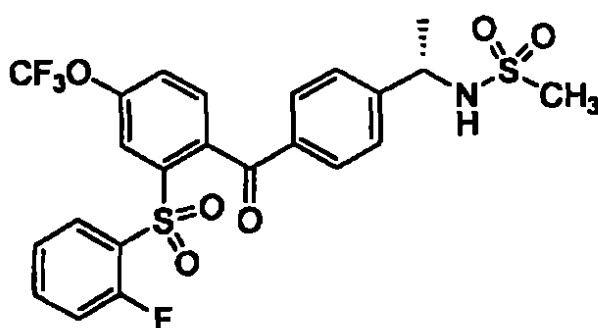
Compuesto 35

Compuesto 35. Se agregó clorocromato de piridinio (0,194 g, 0,899 mmol) a una mezcla del Compuesto 30 (0,4 g, 0,75 mmol) y Celite (0,4 g) en CH₂Cl₂ (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 h, se filtró a través de Celite y se concentró. El material bruto se purificó a través de PTLC con el uso de 33% de EtOAc: hexanos para obtener el Compuesto 35 (0,4 g, 100%).

180
00184

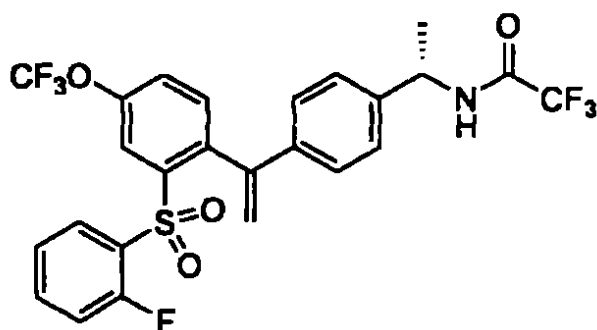
Compuesto 36

Compuesto 36. Se agregó MCPBA (1,29 g (56%), 4,18 mmol) a una solución del Compuesto 35 (0,4 g, 0,75 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se lavó con 5% de NaHSO₃ acuoso, 5% de NaHCO₃ y agua. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante PTLC con el uso de EtOAc: hexanos (1:1) para suministrar el Compuesto 36 (0,34 g, 80%).



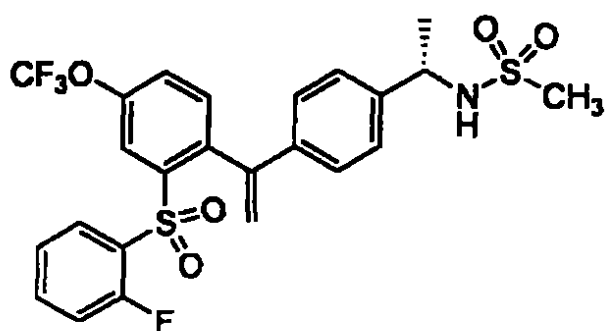
Compuesto 37

Compuesto 37. El Compuesto 36 se convirtió en Compuesto 37 con el uso de un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo II.



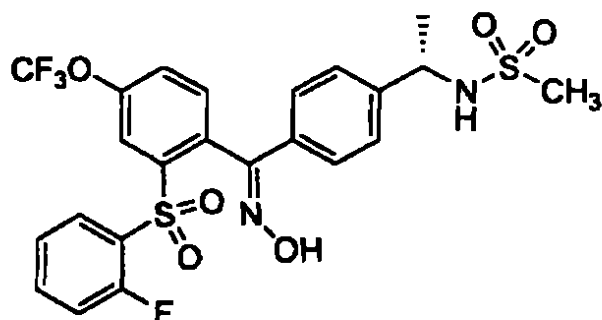
Compuesto 38

Compuesto 38. Se agregó LHMDs (0,9 mL, solución 1M de THF, 0,896 mmol) a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,215 g, 0,6 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min., luego durante 10 minutos a temperatura ambiente. Una solución del Compuesto 36 (0,17 g, 0,3 mmol) en THF (8 mL) se agregó y se continuó agitando durante 10 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó a través de PTLC con el uso de EtOAc: hexanos (1:3) para suministrar el Compuesto 38 como un sólido. (0,09 g, 54%).



Compuesto XXIV

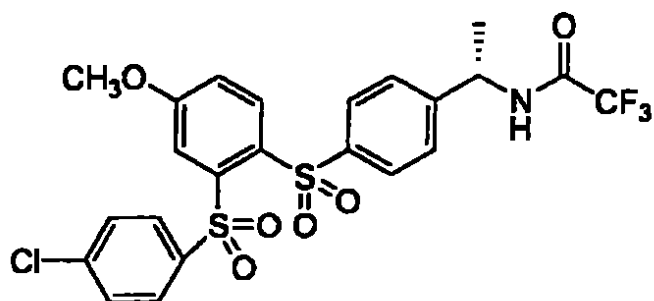
Compuesto XXIV. El Compuesto 38 se convirtió en el Compuesto XXIV con el uso de un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo II.



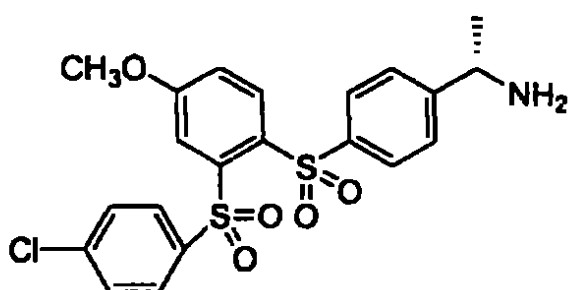
Compuesto XXV

Compuesto XXV. Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0,076 g, 1,09 mmol) a una solución del Compuesto 37 (0,03 g, 0,055 mmol) en piridina (0,5 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 50 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para suministrar el Compuesto XXV, que se purificó a través de PTLC (EtOAc/ hexanos, 1:3) para producir el Compuesto XXV como un sólido (0,01 g, 33%).

EJEMPLO XVII

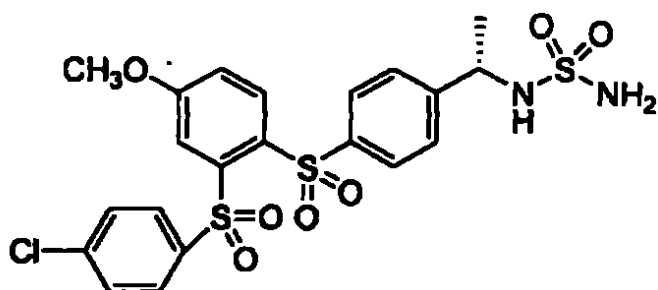
EXAMPLE XVII**Compuesto 39**

Compuesto 39. En un frasco secado sobre llama bajo manta de N_2 , el Compuesto 2 (4,00 g, 10,32 mmol) se disolvió en THF anhidro (41 mL) y se enfrió hasta -78°C . Se agregó una solución de $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexanos, 8,25 mL, 20,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 25 min. Se agregó disulfuro de bis-4-clorofenilo (3,10 g/ 10,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h luego entre -78°C y -10°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con buffer de fosfato de sodio de pH 7 (1,0 M, 50 mL). La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró hasta secar. El producto bruto (5,44 g de espuma) se disolvió en CH_2Cl_2 (120 mL) y se enfrió hasta los 0°C . Se agregó MCPBA (7,24 g). El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron NaHCO_3 acuoso y CH_2Cl_2 y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con NaHSO_3 acuoso, NaHCO_3 , H_2O y salmuera, y luego se secó con MgSO_4 . El producto bruto se purificó por sgc (35%-40% de gradiente de EtOAc/ hexanos) para dar 1,86 (32%) de Compuesto 39.



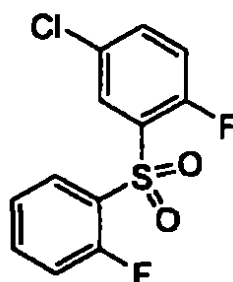
Compuesto 40

Compuesto 40. El compuesto 39 (1,52 g, 2,70 mmol) se disolvió en dioxano (9 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó LiOH (1,0M acuoso, 3 mL, 3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche, tiempo durante el cual se entibió hasta la temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron. Se agregaron CH₂Cl₂ y NaOH acuoso y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ adicional y la fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar 0,85 g (68%) de Compuesto 40.



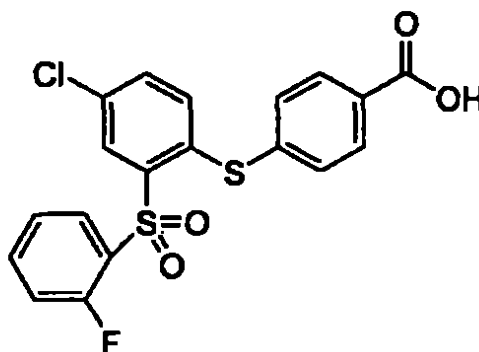
Compuesto XXVI

Compuesto XXVI. El Compuesto 40 (143 mg, 0,307 mmol) se disolvió en dioxano y se agregó sulfamida (0,128, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h, luego se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró. La mezcla de reacción se purificó a través de PTLC (5% de MeOH/CH₂Cl₂) lo que dio 54 mg (32%) de Compuesto XXVI.

Ejemplo XVIII

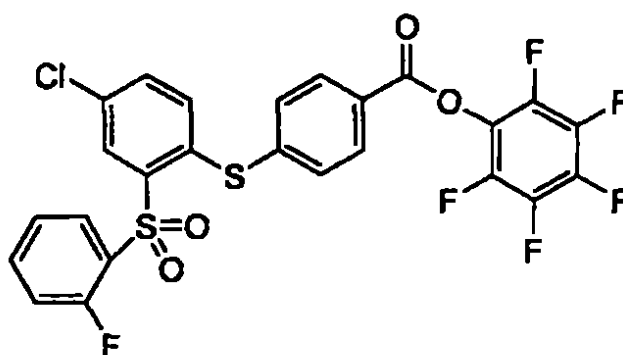
Compuesto 41

Compuesto 41 En un frasco secado sobre llama bajo manta de N₂, se disolvió 1-cloro-4-fluorobenceno (7,36 g, 56,4 mmol) en THF anhidro y se enfrió en un baño de hielo seco/ acetona. Se agregó n-BuLi (2,5 M en hexanos, 22,5 mL, 56,3 mmol) y la reacción se agitó durante 50 min. Se agregó fluoruro de 2-fluorobencen sulfonilo (10,3 g, 57,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche, tiempo durante el cual se entibió hasta la temperatura ambiente. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (100 mL), seguido de EtOAc (100 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con MgSO₄. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó a través de sgc (10% de EtOAc/ hexanos) para producir el Compuesto 41 (2,55 g, 16%) como un sólido.



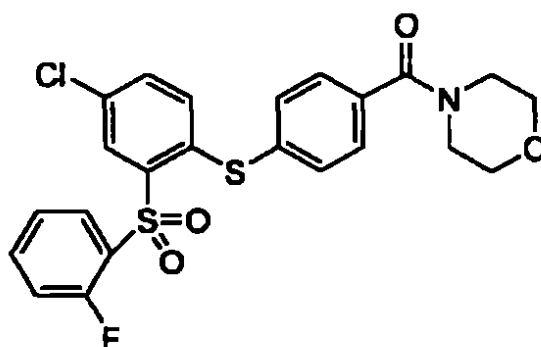
Compuesto 42

Compuesto 42. Se disolvió ácido 4-mercaptobenzoico (0,54 g, 3,50 mmol) en DMA (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 0,30 g, 7,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El frasco se enfrió hasta 0°C nuevamente y se agregó el compuesto 41 (1,0 g, 3,46 mmol) disuelto en DMA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min., luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 5% de HCl acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica se separó con Na₂SO₄ y los solventes se evaporaron. El producto bruto se purificó a través de sgc (5% de MeOH/ CH₂Cl₂) para dar el Compuesto 42 como un sólido (1,04 g, 71%).



Compuesto 43

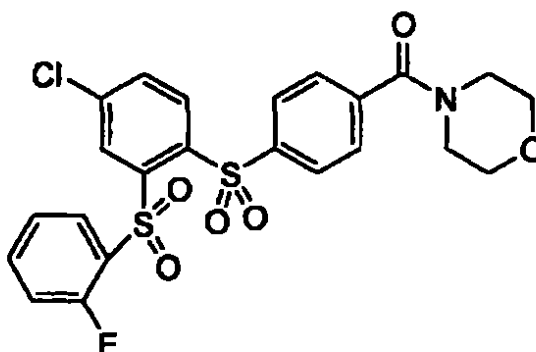
Compuesto 43. Se disolvieron pentafluorofenol (0,91 g, 4,94 mmol) y el Compuesto 42 (1,04 g, 2,46 mmol) en 30 mL de CH_2Cl_2 y se agregó EDCI. La reacción se agitó durante la noche y se diluyó con agua y CH_2Cl_2 . Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 . El producto bruto se purificó a través de sgc (5% de EtOAc/ hexanos) para dar 0,9 g (62%) de Compuesto 43 como un sólido.



Compuesto XXVII

Compuesto XXVII. El Compuesto 43 (0,15 g, 0,25 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregaron morfolina (44 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (49 mg, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 5% de NaHCO_3 acuoso,

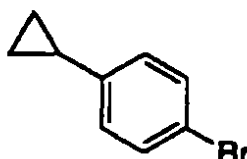
agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y los solventes se evaporaron. El producto bruto se purificó a través de sgc (50% de EtOAc/ hexanos) para dar 98 mg (77%) de Compuesto XXVII.



Compuesto XXVIII

Compuesto XXVIII. EL compuesto XXXVII (72 mg, 0,146 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL) y se agregó MCPBA (aproximadamente 50%, 0,11 g, aproximadamente 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se lavó con Na_2CO_3 acuoso y agua y luego se secó con Na_2SO_4 . Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó a través de una jeringa (60% de EtOAc/ hexanos) para dar 61 mg (79%) de Compuesto XXXVIII como un sólido.

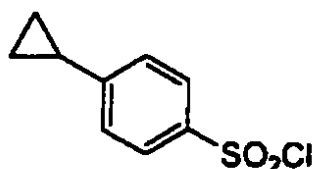
Ejemplo XIX



Compuesto 44

Compuesto 44. Se agregaron ciclopropil benceno (48,5 g, 410 mmol), ácido acético glaciar (510 mL), y acetato de sodio (38,9 g, 474 mmol) a un frasco

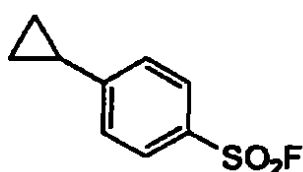
de base redonda. El frasco se enfrió en un baño de agua- hielo. Se agregó por goteo una solución de bromo (66,3 g, 414 mmol) disuelto en 105 mL de ácido acético durante 90 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperaturas de entre 0°C y 10°C durante 5 h. La reacción se dejó entibiar entonces hasta la temperatura ambiente. Se agregaron hexanos (1.300 mL) y agua (250 mL). Se agregó NaHSO₃ acuoso (1M) hasta que la mezcla de reacción cambió de amarillo a claro. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua Na₂CO₃ acuoso 1M, y salmuera, y se secó luego con Na₂SO₄. El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de hexanos como fase móvil para dar 17 g de p-ciclopropilbromobenceno (21%) (Compuesto 44).



Compuesto 45

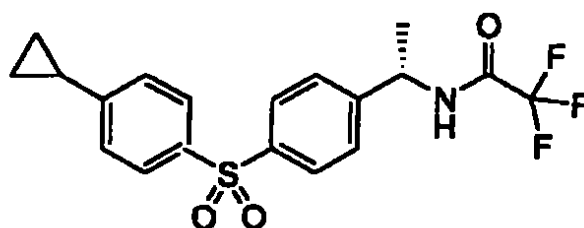
Compuesto 45. Un frasco se secó sobre la llama bajo manta de N₂. Se agregó el compuesto 44 (10,0 g, 50,7 mmol) seguido de THF anhidro (100 mL). La solución resultante se enfrió hasta -78°C. Una solución de n-butil litio en hexanos (2,27 M, 22,35 mL, 50,7 mmol) se agregó por goteo mediante el uso de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se borboteó gas SO₂ en la mezcla de reacción hasta que el pH de una muestra de la mezcla de reacción fue de <1 cuando se mezcló con agua. La mezcla de la reacción se agitó durante 30 min a -78°C. EL baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido. Se agregaron CH₂Cl₂ (500 mL)

y N-clorosuccinamida (10,2 g, 76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregaron agua y CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con MgSO_4 . La solución se filtró y los solventes se evaporaron para dar 13,3 g de cloruro de p-ciclopropil-bencensulfonilo bruto (Compuesto 45).



Compuesto 46

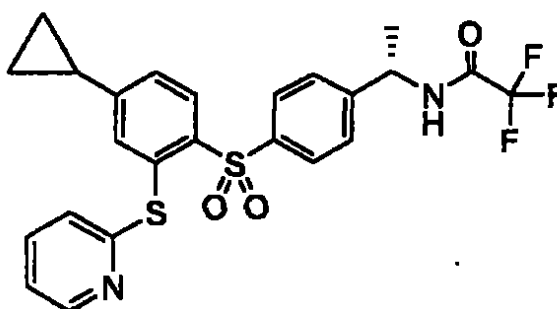
Compuesto 46. Se disolvió el compuesto 45 bruto (13,3 g) en 200 mL de acetona y 60 mL de agua. Se agregó fluoruro de potasio (7,12 g, 122 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta secar para dar 9,80 g (97%) de fluoruro de p-ciclopropil bencensulfonilo bruto (Compuesto 46).



Compuesto 47

Compuesto 47. Se secó un frasco sobre llama bajo manta de N_2 . El Compuesto 1 (44,29 g, 150 mmol) se agregó seguido de 500 mL de THF anhidro.

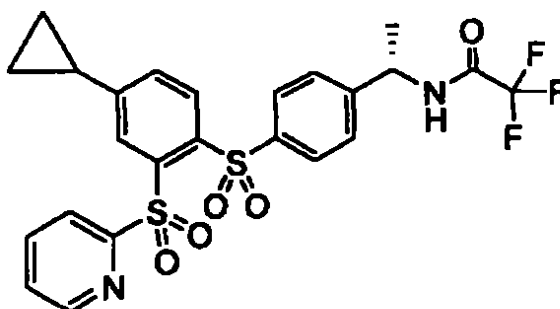
El frasco se enfrió hasta los -78°C y se agregó una solución de n-butil litio en hexanos (1,77 M, 154 mL, 272 mmol) durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a -78°C , luego se transfirió a través de una cánula a una solución de fluoruro de p-ciclopropilbencensulfonilo bruto (27,2 g, 135 mmol) disuelto en 200 mL de THF anhidro durante 1,5 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se agregó agua, seguido de EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso, agua y salmuera, luego se secó con Na_2SO_4 . Los solventes se evaporaron, y el producto bruto se purificó por sgc (gradiente fase móvil de 25%-33% de EtOAc/ hexanos) para dar 24,5 g (45%) de compuesto 47.



Compuesto 48

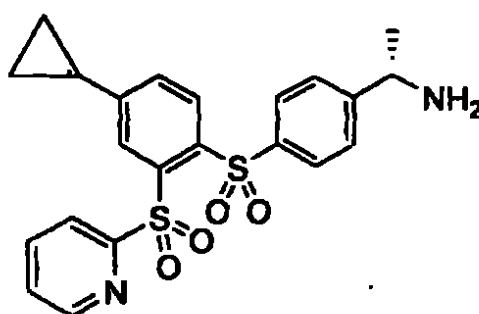
Compuesto 48. Se secó un frasco sobre llama bajo manta de N_2 . El Compuesto 47 (16,33 g, 41,1 mmol) se disolvió en 400 mL de THF anhidro y se enfrió hasta -78°C . Una solución de n-butil litio en hexanos (2,3 M, 35,7 mL, 82,1 mmol) se agregó por goteo mediante el uso de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a -78°C . Una solución de 2, 2'-ditiopiridina (8,89 g, 41,1 mmol) disuelto en 40 mL de THF se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El baño frío se removió, y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo-agua y la reacción se inactivó con 10 mL

de agua. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de 1:2 de EtOAc/ Hexanos como la fase móvil lo que dio 15,49 g (74%) de Compuesto 48.



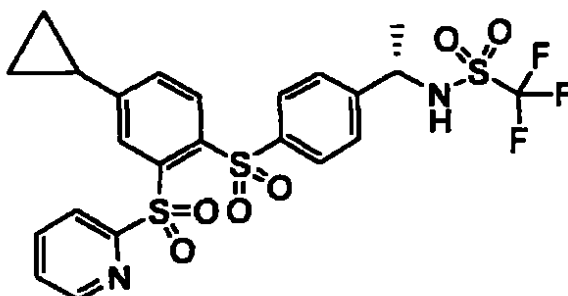
Compuesto 49

Compuesto 49. El Compuesto 48 (15,49 g, 30,6 mmol) se disolvió en 1 L de CH_2Cl_2 y el frasco se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente. Se agregó MCPBA (22,0 g, aproximadamente 74 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con 10% de NaHCO_3 acuoso, agua, y salmuera, luego se secó con Na_2SO_4 . El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de un gradiente de 20%-50% de EtOAc/ Hexanos como la fase móvil. El Compuesto 49 (9,4 g, 57%) se aisló como un sólido.



Compuesto 50

Compuesto 50. El Compuesto 49 (10,16 g, 18,87 mmol) se disolvió en 300 mL de p-dioxano y se agregó 300 mL de 1,0 M LiOH acuoso. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 . Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con Na_2SO_4 . Los solventes se evaporaron para dar 9,0 g de Compuesto 50 bruto.

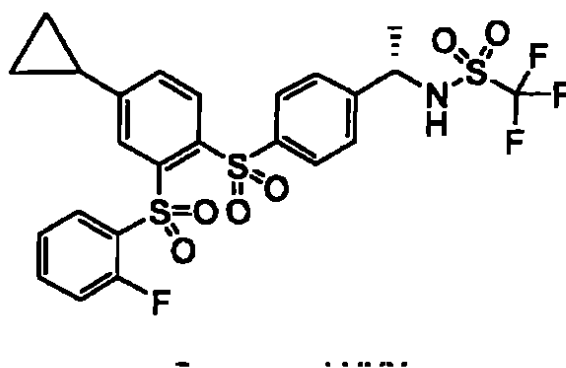


Compuesto XXIX

Compuesto XXIX. El compuesto bruto 50 (7,74 g, 17,5 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (250 mL). Se agregó diisopropiletilamina (2,71 g, 21 mmol) y el frasco se enfrió hasta -78°C . Una solución de anhídrido triflico (5,97 g, 21,1 mmol)

disuelto en CH_2Cl_2 (50 mL) se agregó por goteo durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78°C . El baño frío se removió, y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y los solventes se evaporaron. El producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de 1:2 de EtOAc/ Hexanos como la fase móvil para dar 8,61 g (85%) de Compuesto XXIX.

Compuesto XXIX: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,56-8,52 (m, 1H), 8,32-8,21 (m, 3H), 8,02-7,92 (m, 4H), 5,42 (d, 9 Hz, 1 H), 8,02-7,92 (m, 4H), 5,42 (d, 1 H, 9 Hz), 4,84-4,78 (m, 1 H), 2,16-2,06 (m, 1 H), 1,60 (d, 7 Hz, 3H), 1,20-1,17 (m, 2H), 0,97-0,89 (m, 1 H).

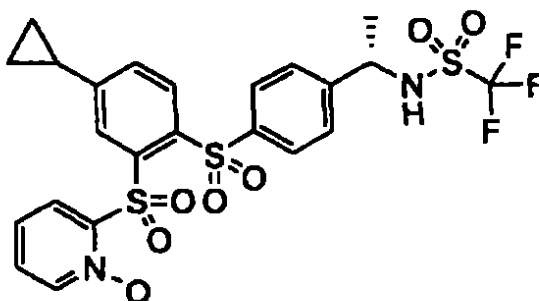


Compuesto XXX

Compuesto XXX. El Compuesto XXX se preparó a partir del Compuesto 47 con el uso de los procedimientos que se describen en el ejemplo II.

Compuesto XXX: ^3H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,33-8,22 (m, 3H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 1 H), 7,53-7,37 (m, 4H), 7,16-7,05 (m, 1 H), 5,160 (d, 9 Hz, 1 H), 4,884,83 (m, 1 H), 2,17-2,06 (m, 1 H), 1,65 (d, 7 Hz, 3H), 1,28-1,20 (m, 2H), 0,97-0,90 (m, 2H).

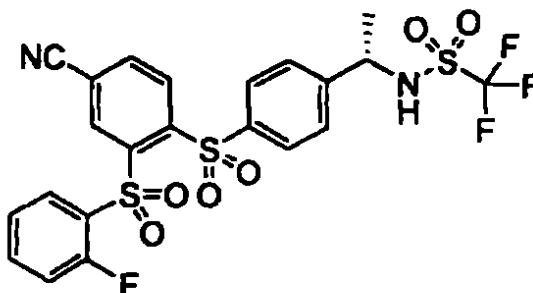
00799 195



Compuesto XXXI

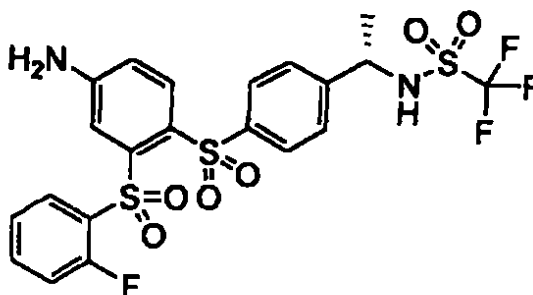
Compuesto XXXI. La sal de potasio del compuesto XXIX (56 mg, 0,09 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) y se agregaron Na_2HPO_4 (0,13 g, 0,91 mmol), y un complejo de urea-peróxido de hidrógeno (85 mg, 0,90 mmol). Se agregó ácido trifluoroacético (47 mg, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h luego se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron un adicional del complejo urea-peróxido de hidrógeno (85 mg, 0,9 mmol) y TFAA (0,56 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto bruto se purificó a través de PTLC sobre sílice con el uso de EtOAc como la fase móvil para dar 34 mg (64%) de compuesto XXXI.

Compuesto XXXI: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,38-8,29 (m, 2H), 8,17 (d, 8 Hz, 1 H), 8,07-8,02 (m, 1 H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,56-7,36 (m, 5H), 6,11 (d, 8 Hz, 1 H), 4,84-4,78 (m, 1 H), 2,12-2,01 (m, 1 H), 1,57 (d, 7 Hz, 3H), 1,21-1,12 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H).



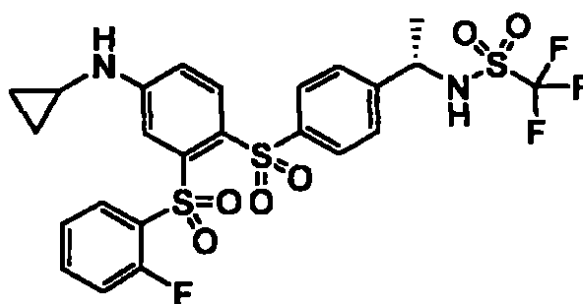
Compuesto XXXII

Compuesto XXXII. Se agregaron el Compuesto V (0,50 g, 0,85 mmol), cianuro de zinc (II) (65 mg, 0,55 mmol), polvo de zinc (11 mg, 0,17 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfin)ferroceno (21 mg, 0,04 mmol), y tris(dibencilidínacetona) dipaladio (17 mg, 0,129 mmol) a un frasco de 25 mL. Se agregó dimetilacetamida y la mezcla de reacción se colocó bajo una manta de N₂ y se calentó hasta 110°C. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 h, luego se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con hidróxido de amonio 2M, agua, y salmuera, luego se secó con MgSO₄. La evaporación del solvente produjo 0,49 g de un aceite que se purificó a través de sgc con el uso de un gradiente de 20%-25% EtOAc/ Hexanos de fase móvil para producir el compuesto XXXII (0,20 g).



Compuesto XXXIII

Compuesto XXXIII. Se agregaron el Compuesto V (0,51 g, 0,87 mmol), tris(dibencilidina) dipaladio (40 mg, 0,04 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (36 mg, 0,103 mmol), y terbutóxido de sodio (204 mg, 2,12 mmol) a un frasco Schlenck bajo manta de N₂. Se agregó tolueno (2,5 mL), seguido de benzofenona imina (210 mg, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70°C bajo N₂. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agregó HCl acuoso 1 M. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con MgSO₄. El material resultante se filtró y se concentró para dar 0,37 g de un oil. El producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de un gradiente de fase móvil del 25%-50% de EtOAc/Hexanos, seguido de una fase móvil de 5% de MeOH/45% de EtOAc/50% de Hexanos para dar 0,11 g de un aceite como producto.



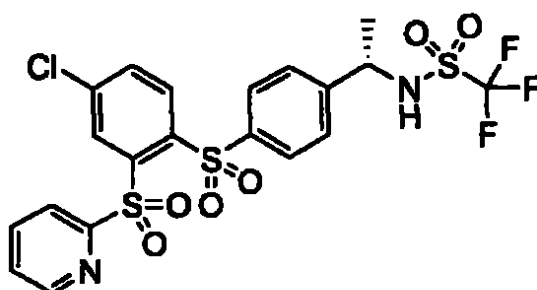
Compuesto XXXIV

Compuesto XXXIV. Se agregaron el Compuesto V (264 mg, 0,45 mmol), terbutóxido de sodio (103 mg, 1,07 mmol), tris(dibencilidina) dipaladio (107 mg, 0,116 mmol), y 2-(di-terbutil-fosfino)bifenilo (61 mg, 0,20 mmol) a un

190 004/02

frasco Schlenck bajo N₂. Se agregaron THF (1,5 mL) y ciclopropilamina (0,6 g, 10,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se agregaron EtOAc y HCl 1 M acuoso y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M acuoso, agua, y salmuera, luego se secó con MgSO₄. La filtración y evaporación de los solventes dio un aceite que se purificó a través de sgc con el uso de 25% EtOAc/ Hexanos como la fase móvil. El

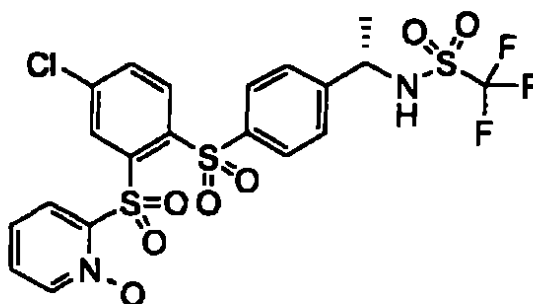
Compuesto XXIV (109 mg) se obtuvo como una espuma.



Compuesto XXXV

Compuesto XXXV. El Compuesto XXXV se preparó a partir del compuesto 5 de acuerdo con los procedimientos que se describieron en el Ejemplo XIX.

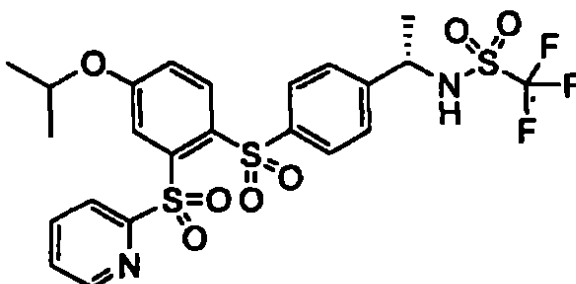
Compuesto XXXV: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (d, 1,2 Hz, 1H), 8,51-8,56 (m, 2H), 8,31 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1 H), 8,18 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1 H), 8,08-7,96 (m, 3H), 7,62-7,48 (m, 3H), 5,51 (d, 9 Hz, 1 H), 4,90-4,70 (m, 1 H), 1,62 (d, 7 Hz, 3H).



Compuesto XXXVI

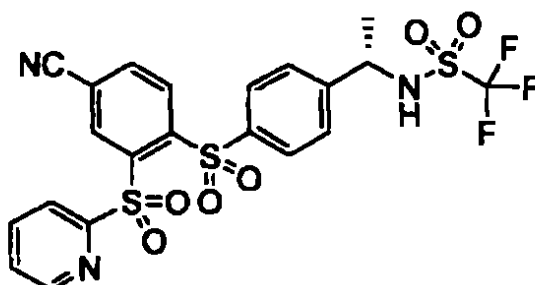
Compuesto XXXVI. El Compuesto XXXVI se preparó a partir del compuesto XXXV de acuerdo con el procedimiento que se describió en el Ejemplo XIX.

Compuesto XXXVI: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10,19 (d, 7,8 Hz, 1 H), 8,27-8,42 (m, 4H), 8,13 (dd, 7,8 Hz, 2,1 Hz, 1 H), 7,93 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,78-7,63 (m, 2H), 7,59 (d, 8,4 Hz, 2H), 4,80 (m, 1 H), 1,44 (d, 6,9 Hz, 3H).

**Compuesto XXXVII**

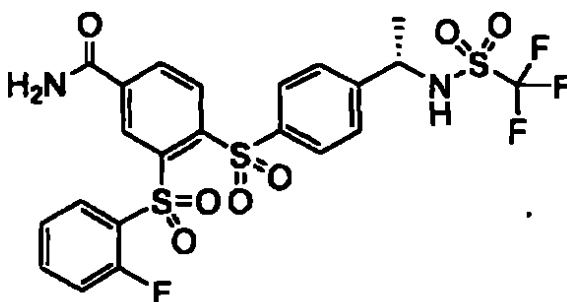
Compuesto XXXVII. El Compuesto XXXV (0,312 g, 0,548 mmol) se disolvió en 2-propanol (20 mL) y se agregó NaOH 1,0 M acuoso (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperaturas de entre 80°C a 84°C durante seis días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentró en forma parcial. Se agregó EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se hizo ácida con N_2SO_4 1 M acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con MgSO_4 y se concentró para dar 0,29 g de un oil. El producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de un gradiente de 25%-33% de EtOAc/ Hexanos como la fase móvil. La fracción que

contenía el Compuesto XXVII se purificó nuevamente a través de sgc con el uso de 3% de MeOH/ CH₂Cl₂ como la fase móvil para dar 0,05 g (15%) de Compuesto XXXVII como un sólido.



Compuesto XVIII

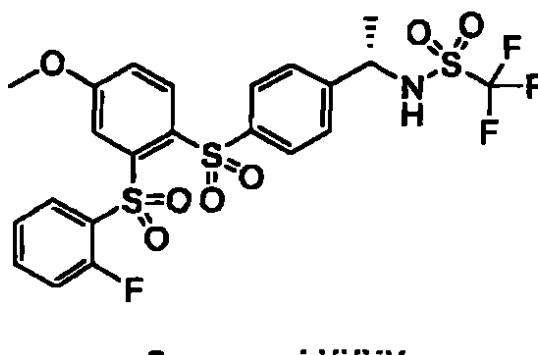
Compuesto XXXVIII. El Compuesto XXXVIII se preparó a partir del compuesto XXXV de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto XXXII.



Compuesto XXXIX

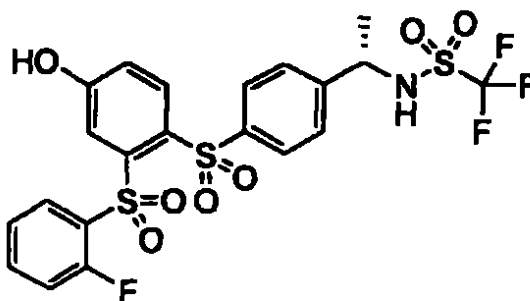
Compuesto XXXIX. El Compuesto XXXII (0,10 g, 0,17 mmol) se disolvió en acetona (1,5 mL) y agua (1 mL). Se agregaron carbonato de potasio (3 mg,

0,022 mmol) y complejo de urea-peróxido de hidrógeno (0,16 g, 1,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó a través de PTLC sobre SiO₂ con el uso de 50% de EtOAc/ Hexanos como la fase móvil para producir el Compuesto XXXIX (75 mg, 73%) como un sólido.



Compuesto XXXX

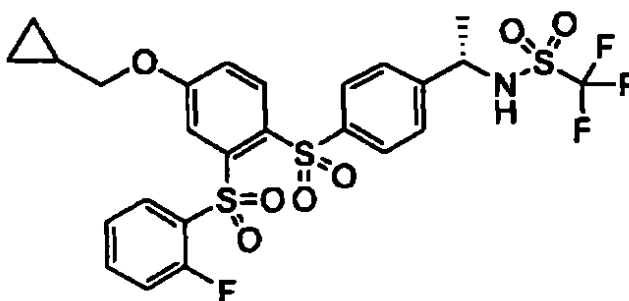
Compuesto XXXX. El Compuesto XXXX se preparó a partir del compuesto 2 de acuerdo con los procedimientos que se describieron en el Ejemplo II.



Compuesto XXXXI

CC(C)Oc1ccc(cc1S(=O)(=O)c2ccc(cc2)NC(F)(F)F)S(=O)(=O)c3ccccc3F

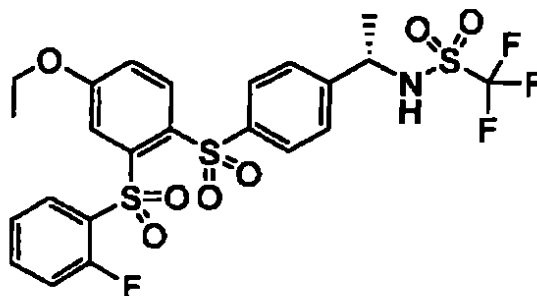
Compuesto XXXXII. El Compuesto XXXXI (0,15 g, 0,264 mmol) se disolvió en DMA (5 mL). Se agregaron yoduro de potasio (0,22 g, 1,30 mmol), carbonato de cesio (0,19 g, 0,58 mmol), y 2-bromopropano (49 mg, 0,398 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agregó EtOAc y la mezcla de reacción se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de 3% de Et₂O/CH₂Cl₂ como la fase móvil para dar 83 mg (51 %) de Compuesto XXXXII.



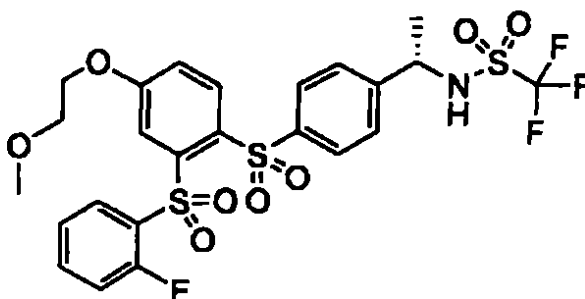
60/07 202

Compuesto XXXXIII

Compuesto XXXXIII. El Compuesto XXI (0,10 g, 0,176 mmol) se disolvió en DMF (2 mL). Se agregaron hidruro de sodio (7 mg, aproximadamente 1,2 eq) y bromometilciclopropano (26 mg, 0,19 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 4 hr. luego se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregaron EtOAc y agua, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄. El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de 33% de EtOAc/ Hexanos como la fase móvil para dar 15 mg (14%) de Compuesto XIII.

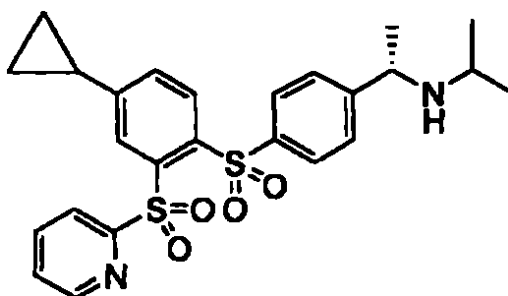
**Compuesto XXXXIV**

Compuesto XXXXIV. El Compuesto XXXXIV se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para Compuesto XXIII con el uso de yoduro de etilo como electrófilo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche antes del procesamiento.



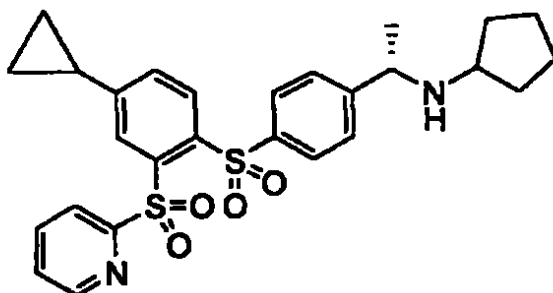
Compuesto XXXXV

Compuesto XXXXV. El Compuesto XXXXI (0,40 g, 0,70 mmol) se disolvió en DMF (8 mL) y se agregó NaH (62 mg, aproximadamente 2,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregaron yoduro de sodio (0,52 g, 3,46 mmol) y éter de 2-cloroetil metilo (80 mg, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente luego 5 h a 110°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregaron EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄. La evaporación del solvente, seguido de sgc con el uso de 50% EtOAc/ Hexanos como la fase móvil, produjo 0,21 g (48%) de Compuesto XXV.

**Compuesto XXXXVI**

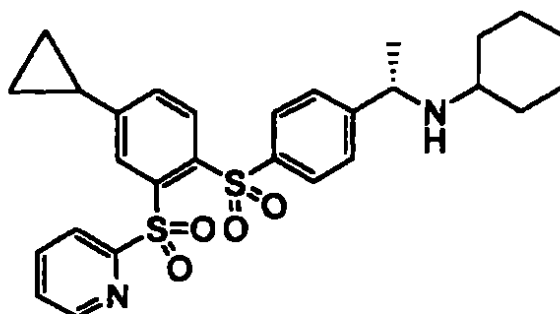
Compuesto XXXXVI. El Compuesto 50 (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (3 mL) y ácido acético (7 mg). Se agregaron acetona (6 mg, 0,13 mmol), y NaBH(OAc)₃ (36 mg, 0,169), y la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó EtOAc y la mezcla de reacción se lavó con 10% de Na₂CO₃ y agua. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó a través de PTLC sobre SiO₂ con el uso de EtOAc como la fase móvil. El producto resultante se disolvió en EtOAc y se agregó HCl

en Et₂O lo que provocó la formación de un precipitado blanco. El solvente se removió y el precipitado se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 32 mg (49%) de compuesto XXXXVI como un sólido.



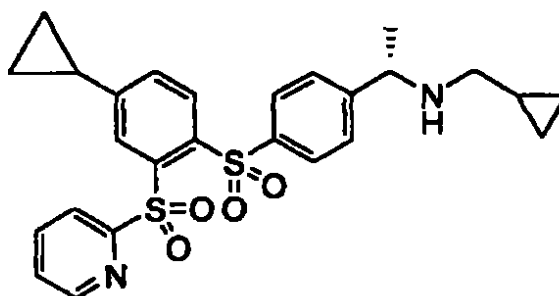
Compuesto XXXXVII

Compuesto XXXXVII. El Compuesto XXVII se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para el compuesto XXXXVI con el uso de ciclopentanona como la fuente de carbonilo



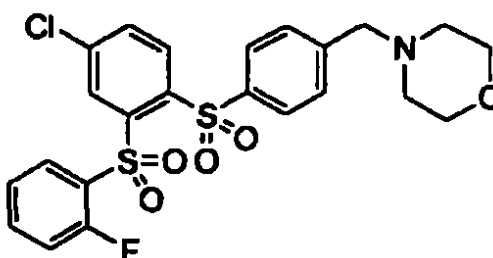
Compuesto XXXXVIII

Compuesto XXXXVIII. El Compuesto XXXXVIII se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para el compuesto XXXXVI con el uso de ciclohexanona como la fuente de carbonilo.

206
00/10

Compuesto XXXIX

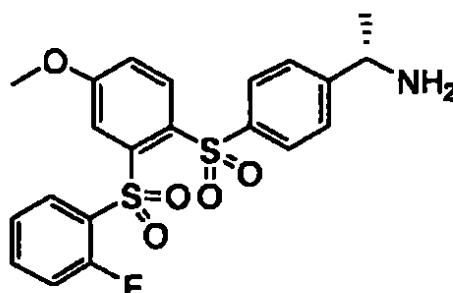
Compuesto XXXIX. El Compuesto XXXIX se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para compuesto XXXVI con el uso de ciclopropanocarboxaldehído como la fuente de carbonilo.



Compuesto XXXX

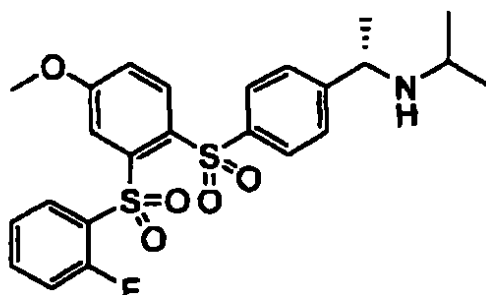
Compuesto XXXX. El Compuesto XXVIII (0,10 g, 0,197 mmol) se disolvió en una solución de borano en THF (1,0 M, 1,0 mL, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h luego se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. La solución se concentró. Se agregaron metanol (5 mL) y HCl 1 M acuoso (5 mL) y la solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se agregó EtOAc. La solución resultante se lavó con NaOH acuoso y agua, luego se secó con Na_2SO_4 . El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó a través de PTLC con el uso

de 40% de EtOAc/ Hexanos como la fase móvil. El producto aislado a partir de este paso se disolvió en EtOAc, y se agregó HCl en Et₂O lo que provocó la formación de un precipitado. El solvente se removió y el precipitado se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 22 mg (21 %) de Compuesto XXXXX como un sólido.



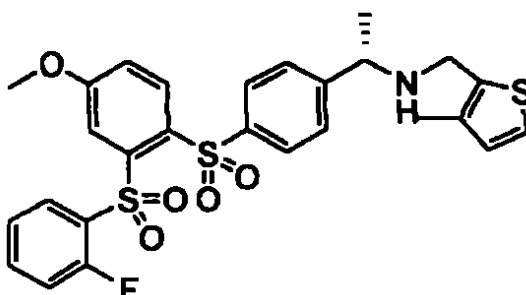
Compuesto 51

Compuesto 51 se preparó a partir del Compuesto 2 de acuerdo con los procedimientos que se describieron en el Ejemplo 11.



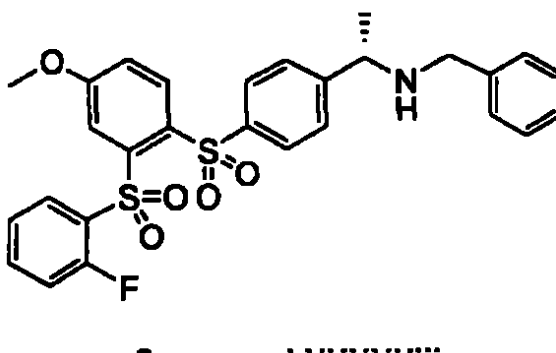
Compuesto XXXXI

Compuesto XXXXI. Compuesto XXXI se preparó a partir del compuesto 51 de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto XXXXVI.



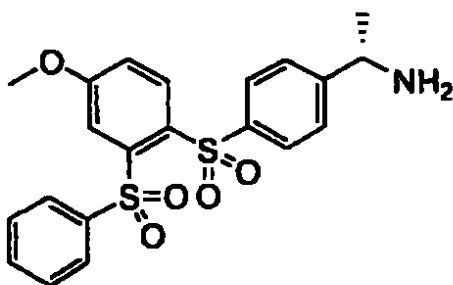
Compuesto XXXXXII

Compuesto XXXXXII. El Compuesto XXXII se preparó a partir del compuesto 51 de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto XXXXVI con el uso de 3-metil-2-tiofencarboxaldehído como la fuente de carbonilo.



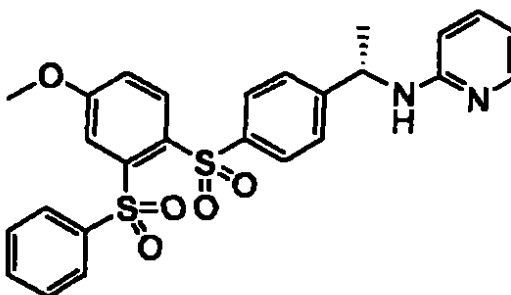
Compuesto XXXXXIII

Compuesto XXXXXIII. El Compuesto XXXXXIII se preparó a partir del compuesto 51 de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto XXXXVI con el uso de benzaldehído como la fuente de carbonilo.



Compuesto 52

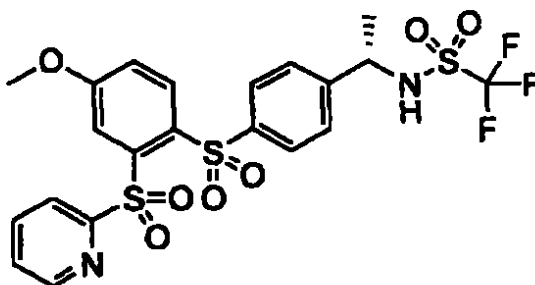
Compuesto 52. El Compuesto 52 se preparó a partir del compuesto 2 con el uso de los procedimientos que se describen en el ejemplo II con bencensulfonilfluoruro como el electrófilo inicial.



Compuesto XXXXIV

Compuesto XXXXIV. El Compuesto 52 (0,29 g, 0,67 mmol), carbonato de cesio (0,44 g, 1,35 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (31 mg, 0,034 mmol), dppp (28 mg, 0,068 mmol), y 2-bromopiridina (0,16 g, 1,01 mmol) se disolvieron en 11 mL de tolueno bajo manta de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche bajo N₂, luego se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. CH₂Cl₂ se agregó y la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ 2 M acuoso, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y

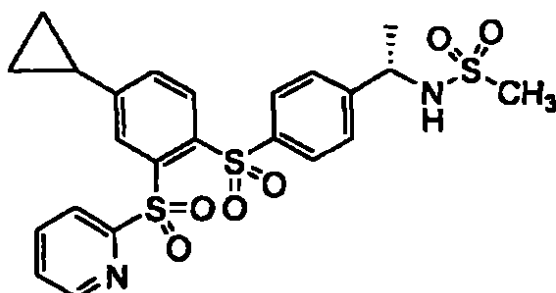
el solvente se evaporó. El producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de EtOAc como la fase móvil. El material resultante se disolvió en EtOAc y una solución de HCl/ Et₂O se agregó. Los solventes se evaporaron para dar 145 mg (42%) de Compuesto XXXXXIV como un sólido.



Compuesto XXXXXV

Compuesto XXXXXV. El Compuesto XXXV (0,92 g, 1,67 mmol), se disolvió en metanol (40 mL) y NaOH 1,0 M acuoso se agregó (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M acuoso, agua, y salmuera, luego se secó con MgSO₄. El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de 25%-33% de EtOAc/ Hexanos como la fase móvil. El Compuesto XXXXXV (0,82 g, 90%) se aisló como un aceite.

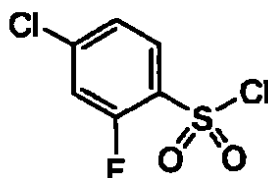
Compuesto XXXXV: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (d, 3,9 Hz, 1H), 8,31-8,22 (m, 2H), 8,124 (d, 2,7 Hz, 1 H), 8,05-7,95 (m, 1 H), 7,92 (d, 8,4 Hz, 2H), 0,750-7,45 (m, 1 H), 7,92 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 5,8 (d, NH, 1 H), 4,85-4,75 (m, 1 H), 3,99 (s, 3H), 1,58 (d, 7,2 Hz, 3H).



Compuesto XXXXXVI

Compuesto XXXXXVI. El Compuesto 50 se convirtió en el compuesto XXXXXVI de acuerdo con el procedimiento que se describió en el Ejemplo II.

Compuesto XXXXXVI: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,56-8,52 (m, 1 H), 8,31-8,23 (m, 3H), 8,02-7,90 (M, 4H), 4,87-4,78 (d, 7 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 2,66 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 1 H), 1,51 (d, 7 Hz, 3H), 1,27 -1,17 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H).

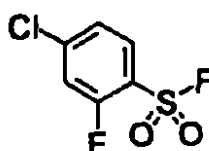


Compuesto 53

Compuesto 53. Se disolvió 2-fluoro-4-cloroanilina (22,90 g, 151 mmol) en 120 mL de AcOH y se agregó 80 mL de HCl concentrado se agregó con agitación. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y una solución de NaNO_2 (27,2 g, 0,4 mol) disuelto en 40 mL de H_2O se agregó durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a 0°C . En un frasco separado, se disolvieron 500 mg de CuCl en 200 mL de AcOH. El frasco se enfrió hasta los 0°C y se borboteó gas SO_2 en la solución durante 40 minutos. Los contenidos del frasco

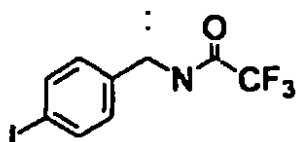
2/2
0021/6

de "anilina" se agregaron a los contenidos del segundo frasco durante 20 minutos lo que provocó una vigorosa evolución de gas. Luego de completar el agregado, el baño de hielo se removió, y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 500 g de hielo triturado y se recolectaron los sólidos resultantes, se lavaron y se secaron para dar 26,1 g (73%) de compuesto 53.



Compuesto 54

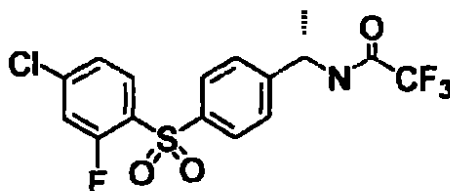
Compuesto 54. El Compuesto 53 (4,0 g, 17,5 mmol) se disolvió en acetona (80 mL) y se agregó una solución de fluoruro de potasio (2,03 g, 35 mmol) en agua (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró en forma parcial en el vaporizador rotativo, luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La evaporación del solvente produjo el Compuesto 54 (2,60 g, 70%) como un aceite.



Compuesto 55.

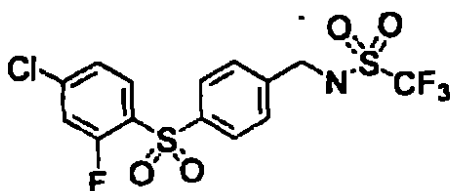
El Compuesto 55 se preparó a partir del α -metil bencilamina con el uso de un procedimiento similar al utilizado para preparar el compuesto 1. Se sustituyó

N-yodosuccinamida por DBDMH y el producto se recrystalizó a partir de isopropanol/ agua.



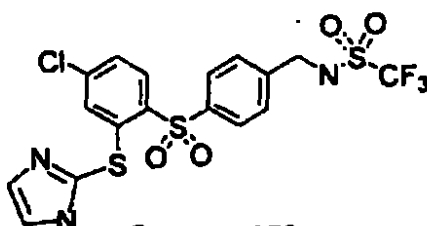
Compuesto 56.

El **Compuesto 55** (4,33 g, 12,5 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y se agregó TMEDA (5,6 mL, 37 mmol). El frasco se colocó bajo manta de N₂ y se enfrió hasta los 0°C. Se agregó una solución de cloruro de isopropil magnesio (2,0 M en THF, 15 mL, 30 mmol) se agregó mediante el uso de una jeringa durante 6 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La solución resultante se transfirió a través de una cánula a un frasco que contenía el compuesto 53 (15 mmol) en un baño de hielo-agua durante 15 min. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a 0°C durante 1,5 h. Se agregó NH₄Cl acuoso y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Los solventes se evaporaron y el producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de 1:4 de EtOAc/ Hexanos como la fase móvil. Se obtuvo el compuesto 56 sólido (3,5 g, 68%).

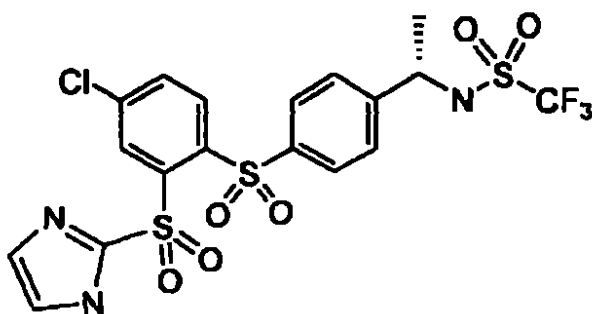


Compuesto 57

Compuesto 57. El Compuesto 56 se convirtió en compuesto 57 con el uso de procesos de hidrólisis y sulfonilación similares a los que se describen en el Ejemplo II.

**Compuesto 58**

Compuesto 58. El Compuesto 57 (0,10 g, 0,22 mmol) se disolvió en 1 mL de dioxano y se agregó 2-mercaptoimidazol (28 mg, 0,28 mmol). Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 18 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y los solventes se evaporaron. El producto bruto se purificó a través de sgc con el uso de una fase móvil al 5:95 de MeOH/ CH₂Cl₂ para dar 18 mg (15%) de compuesto 58 como producto.



00419
25

Compuesto XXXXXVII

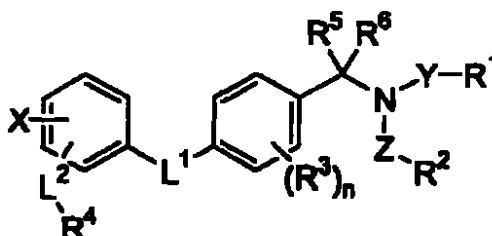
Compuesto XXXXXVII. El Compuesto 57 se oxidó hasta obtener el compuesto XXXXXVII con el uso de un procedimiento similar al utilizado para oxidar el Compuesto XIX para obtener el compuesto XXI.

Se comprenderá que pueden realizarse varias modificaciones a las realizaciones y los ejemplos que se describen aquí. Por lo tanto, la descripción que antecede no debe construirse como limitativa, sino simplemente como ejemplificaciones de realizaciones preferidas. Aquellas personas con experiencia en el arte imaginarán varias modificaciones dentro del alcance y del espíritu de las reivindicaciones que se adjuntan a la presente.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto de la fórmula I:



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptables para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en la cual:

R^1 es H, alquilo, haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo, NHcicloalquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, $N(R^2)_2$, o NR^2 arilo, arilo no sustituido o arilo sustituido con uno a tres X;

R^2 es igual o diferente en cada caso y se selecciona en forma independiente de H o alquilo de C_1-C_6 ;

R^3 es H, alquilo de C_1-C_6 , Cl, F; CF_3 , OCF_2H , OCF_3 , OH o alcoxi de C_1-C_6 ;

R^4 es H, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , cicloalquilo, alquenilo, arilo, bencilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo, $N(R^2)_2$, o NR^2 arilo, dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alquenilo, fenilo o heteroarilo se sustituyen en forma opcional con uno a tres X;

R^5 es H o alquilo de C_1-C_6 ;

R^6 es H o alquilo de C_1-C_6 ;

R^5 y R^6 juntos con el átomo de carbono forman un grupo carbonilo;

217 60/21

L^1 es alquileo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , $(C(R^2)_2)$, , $-CHOR^2$, $-NOR^2$, $-SO_2$, $-SO$, $-S$, $-O$, $-N(R^2)_2$, $-C(O)NR^2$, $-NR^2C(O)$, $-CHCF_3$ o $-CF_2$;

L^2 es un enlace covalente, alquileo de C_1-C_6 , $-C(R^2)_2$, , $-CHOR^2$, $C(R^2)OH$, $-NOR^2$, $-SO_2$, $-NR^2SO_2$, $-SO$, $-S$, $-O$, $-SO_2NR^2$, $-N(R^2)$, $-C(O)NR^2$, o $-NR^2C(O)$;

X es igual o diferente y se selecciona en forma independiente de H , halógeno, CF_3 , CN , OCF_2H , OCF_2CF_3 , OCF_3 , OR^2 , alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 alcoxi, O -cicloalquilo, cicloalquilamino, cicloalquilalcoxi, heteroarilo, OSO_2R^2 , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NHR^2 , NH -arilo, $N(R^2)_2$, o NR^2 arilo;

Y es un enlace covalente, $-CH_2-$, $-SO_2-$, o  ;

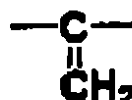
Z es un enlace covalente, $-CH_2-$, $-SO_2-$, o  ; o

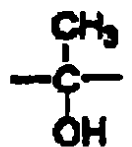
Y , R^1 , Z y R^2 pueden unirse con el átomo de nitrógeno para formar un heterocicloalquilo; con la condición de que si Y es un enlace covalente, R^1 no puede formar un enlace $N-N$ con el átomo de nitrógeno; y

n es un entero de 0 a 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

L^1 es $-SO_2$, $-CH_2$, $-CHCH_3$, $-C=NOR^2$, $-C(CH_3)_2$, $-CHOH$, $-O$, $-S$ o $-S=O$;

L^2 es $-SO_2$,  $-CH_2$, $-CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, , $-NH$, $-O$, $-NHSO_2$, $-NHCO$ o

 ;

R^1 es H, CH_3NH_2 , CH_2CF_3 , NHC_3H_7 , NHC_2H_5 , NHC_4H_9 , alquilo de C_1-C_6 , CF_3 , $CH(CH_3)_2$, tiofenilo, morfolinilo, ciclopropanilo, bencilo, naftilo, $C(CH_3)_3$, NHfenilo, 3,5-difluorofenilo, fenilo, N-ciclopentilo o $N(CH_3)_2$;

R^2 es H o CH_3 ;

R^4 es furanilo, piridilo, pirimidilo, tiofenol, quinolilo, t-butoxi, alcoxilo, ciclohexilo, fenilo, tolilo, C_3H_7 , dmetilpirimidilo, trifluorometoxifenilo, morfolinilfenilo o CH_3 ; con la condición de que cuando R^4 es t-butoxi, L^2 debe ser

, $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$ o , todos los anteriores sustituidos en forma opcional con uno a tres sustituyentes, que son iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente de X;

R^5 y R^6 son en forma independiente H o CH_3 ;

X es H, Cl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H , CH_3 o cicloalquilo de C_1-C_6 ;

Y es $-SO_2-$ o  ;

Z es un enlace covalente; o

R^1 , Y, R^2 y Z junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo morfolinilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual

L^1 es $-SO_2-$ o $-CH_2-$;

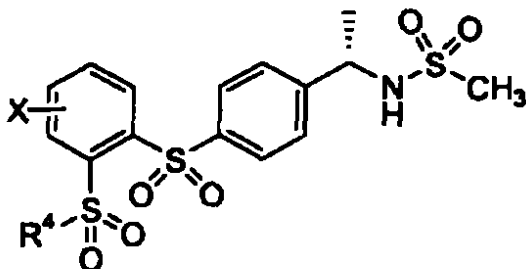
L^2 es $-SO_2-$;

R^1 es CH_3 , o CF_3 ; y

R^4 es fenilo, pirimidilo, o piridilo, dichos grupos fenilo, pirimidilo o piridilo se sustituyen en forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste de alquilo de C_1-C_6 , alcoxilo de C_1-C_6 , OH, CF_3 y halógeno.

219
002/3

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el fenilo en R⁴ se sustituye con OCH₃ o halógeno.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el halógeno se selecciona de flúor y cloro.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



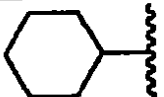
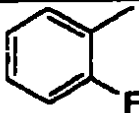
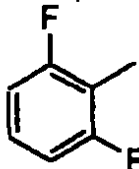
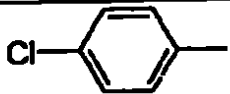
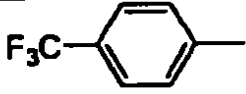
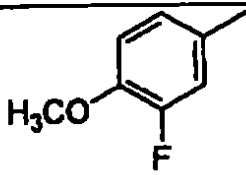
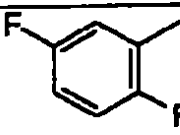
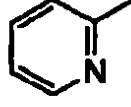
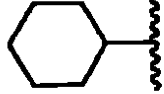
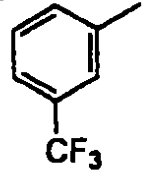
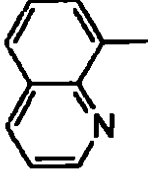
una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptables para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga;
 en el cual X y R⁴ son como se los muestra en la tabla a continuación:

X	R ⁴
OCH ₃	

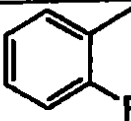
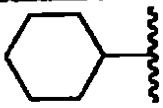
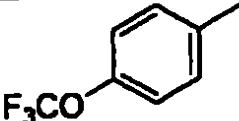
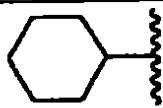
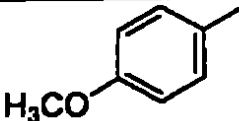
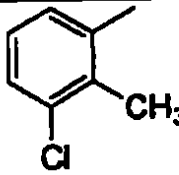
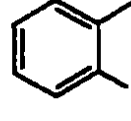
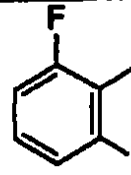
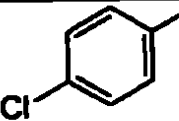
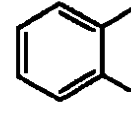
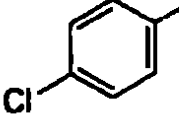
220
00724

X	R ⁴
OCH ₃	
OCF ₂ H	
OCH ₃	
CH ₃	
OCH ₃	
OCF ₃	
Cl	
Cl	
OCH ₃	
CH ₃	
Cl	
OCH ₃	

221
00225

X	R ⁴
OCH ₃	
OCH ₃	C ₃ H ₇
CF ₃	
CF ₃	
CF ₃	
CF ₃	
Cl	
Cl	
Cl	
Cl	
Cl	
Cl	

002/26

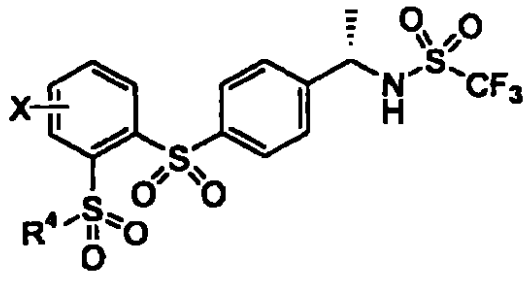
X	R ⁴
Cl	C ₃ H ₇
OCF ₃	
OCF ₃	
OCF ₃	
OCH ₃	
OCH ₃	
CH ₃	
Cl	
Cl	
OH	
OH	
OCF ₂ H	

23

0042?

X	R ⁴
H	
H	
H	
H	
H	

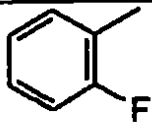
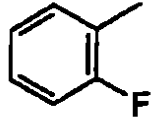
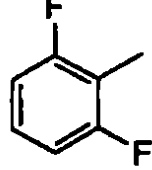
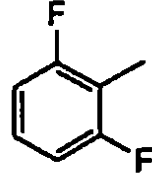
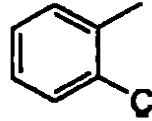
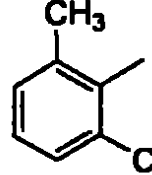
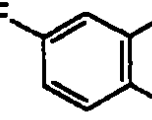
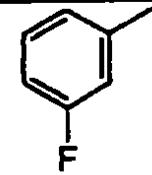
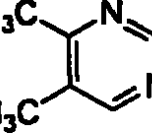
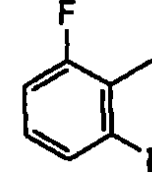
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptables para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga;
en el cual X y R⁴ son como se los muestra en la tabla a continuación:

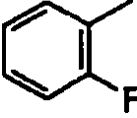
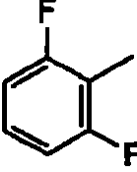
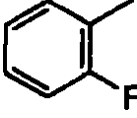
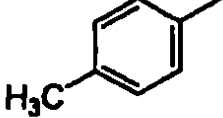
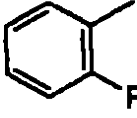
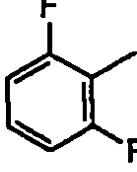
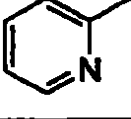
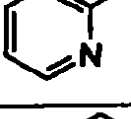
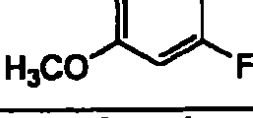
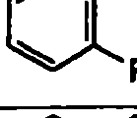
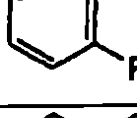
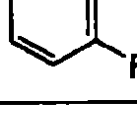
X	R ⁴
---	----------------

224
002/8

	CF ₃	
	Cl	
	Cl	
	CF ₃	
	CF ₃	
	CF ₃	
	Cl	
	Cl	
	Cl	
	Cl	

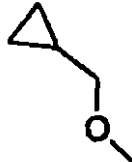
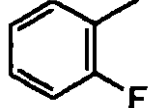
225

002/9

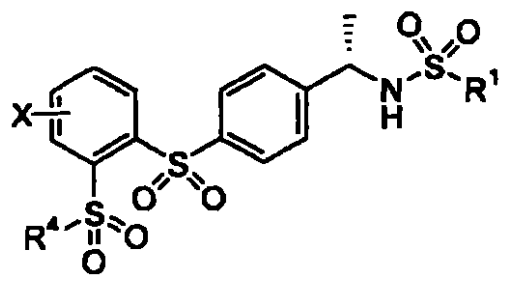
OCF ₃	
OCH ₃	
CH ₃	
CH ₃	
H	
H	
Cl	
CF ₃	
Cl	
OCH ₃	
OH	
OCH(CH ₃) ₂	

226

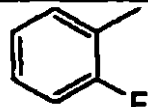
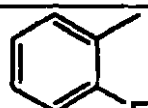
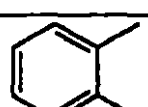
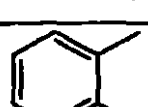
002/3n

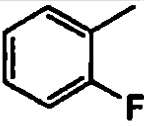
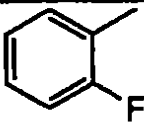
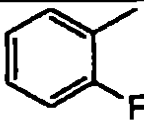
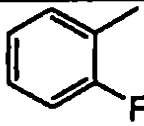
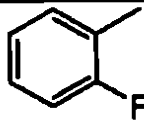
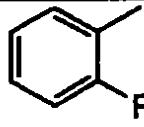
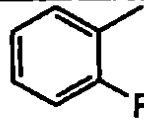
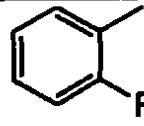
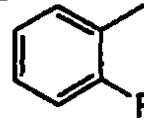
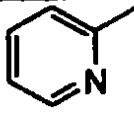
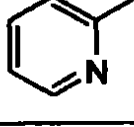
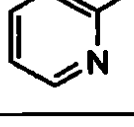
	
---	---

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



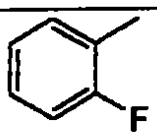
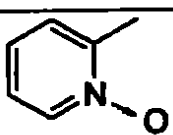
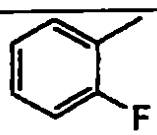
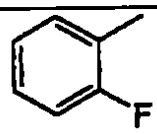
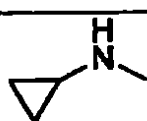
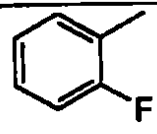
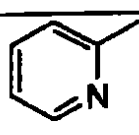
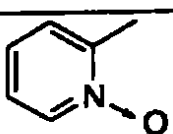
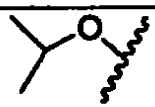
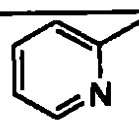
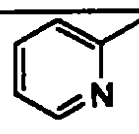
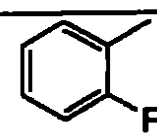
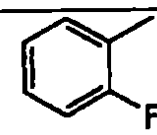
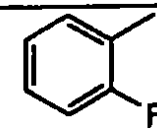
una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptables para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga;
en el cual X, R¹ y R⁴ son como se los muestra en la tabla a continuación:

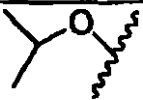
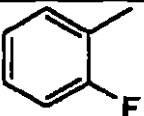
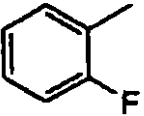
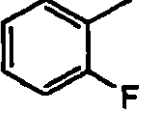
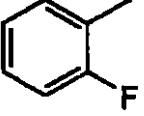
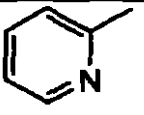
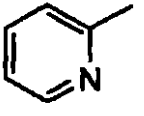
X	R ¹	R ⁴
OCH ₃	CH ₃	
OCF ₂ H	CH ₃	
CH ₃	CH ₃	
Cl	CH ₃	
CF ₃	CF ₃	

X	R'	R ⁴
Cl	CF ₃	
CF ₃	CH ₃	
Cl	N(CH ₃) ₂	
OCF ₃	CH ₃	
OCF ₃	CF ₃	
CH ₃	CF ₃	
Cl	CH ₃	
H	CH ₃	
H	CF ₃	
Cl	CF ₃	
CF ₃	CF ₃	
	CF ₃	

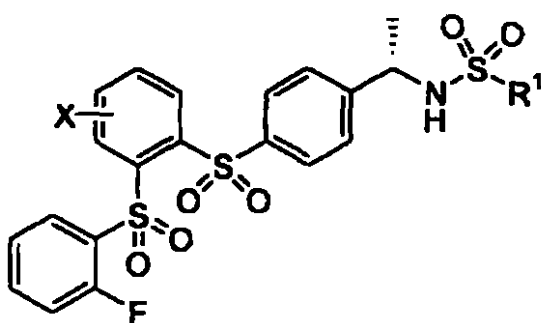
220

00232

X	R ¹	R ²
	CF ₃	
	CF ₃	
CN	CF ₃	
NH ₂	CF ₃	
	CF ₃	
Cl	CF ₃	
Cl	CF ₃	
	CF ₃	
I CN	CF ₃	
-CONH ₂	CF ₃	
-OCH ₃	CF ₃	
-OH	CF ₃	

	X	R ¹	R ⁴
		CF ₃	
		CF ₃	
	H ₃ C—CH ₂ —O—	CF ₃	
	H ₃ C—O—CH ₂ —CH ₂ —O—	CF ₃	
/	OCH ₃	CF ₃	
'I		CH ₃	

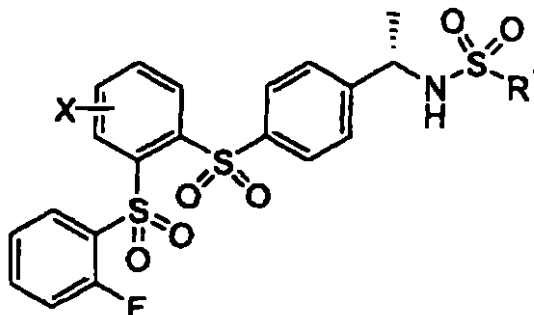
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es OCH₃ y R¹ es CH₃.

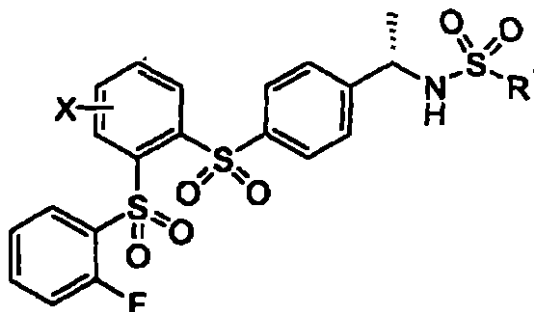
230

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es OCF_2H y R^1 es CH_3 .

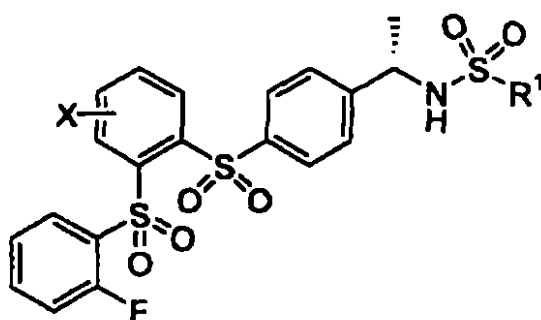
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es CH_3 y R^1 es CH_3 .

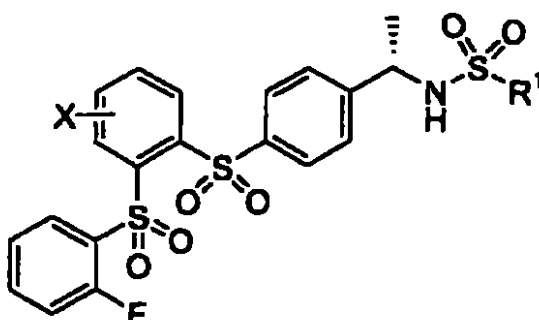
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula

00235



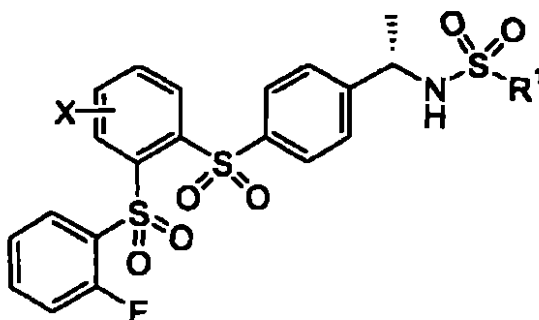
una de sus prodrogas, o una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es Cl y R¹ es CH₃.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es CF₃ y R¹ es CF₃.

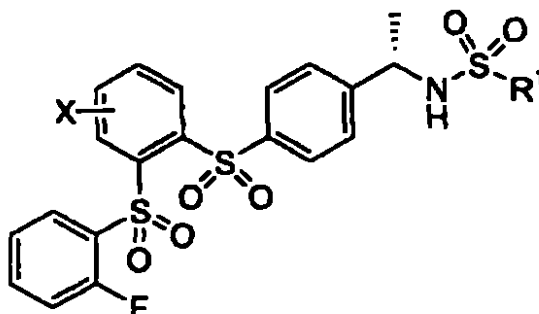
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



232
00430

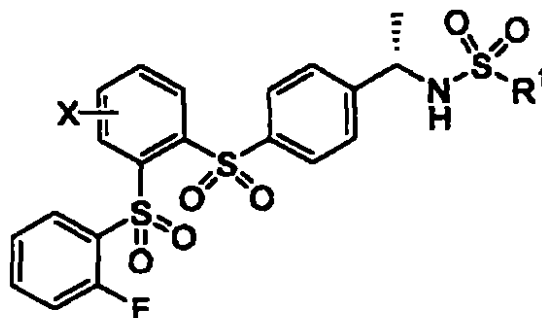
una de sus prodrogas, o una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es Cl y R¹ es CF₃.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es CF₃ y R¹ es CH₃.

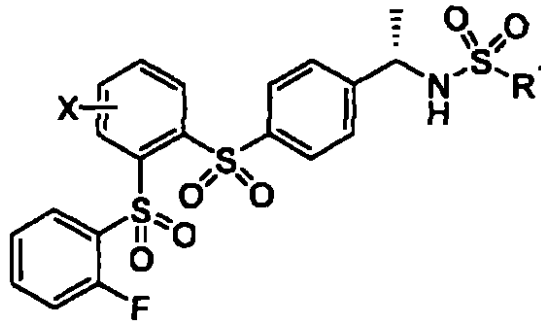
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es Cl y R¹ es N(CH₃)₂.

33

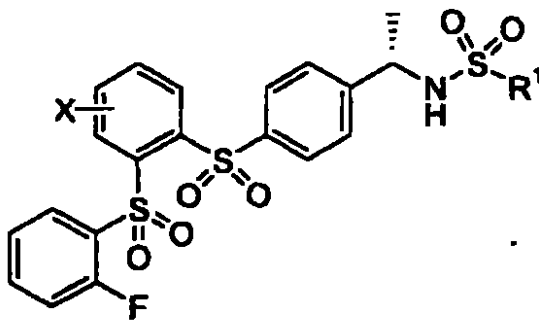
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



60/33

una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es OCF₃ y R¹ es CH₃.

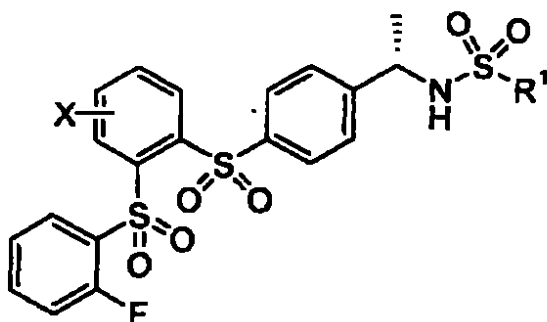
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es OCF₃ y R¹ es CF₃.

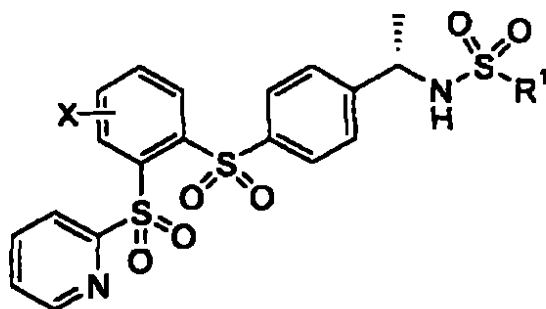
234

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es CH₃ y R¹ es CF₃.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula

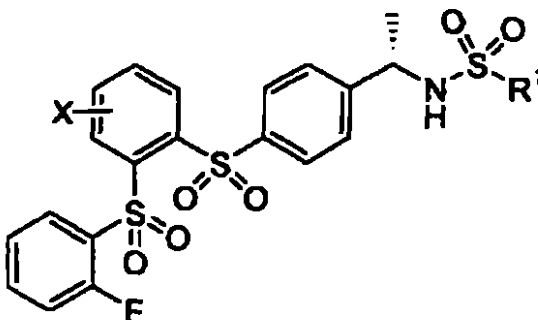


una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es ciclopropilo y R¹ es CF₃.

235

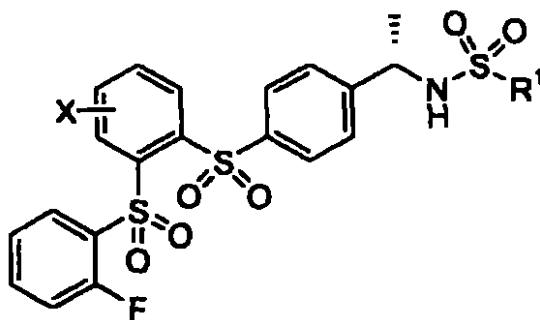
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula

60439



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es H y R¹ es CH₃.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula

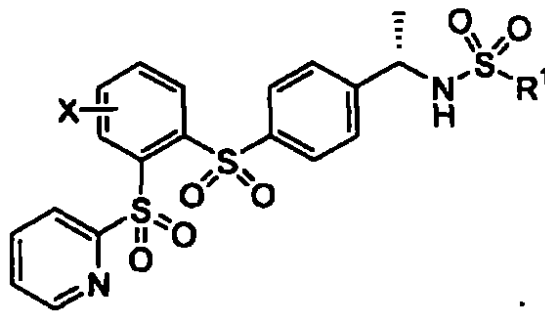


una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es H y R¹ es CF₃.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula

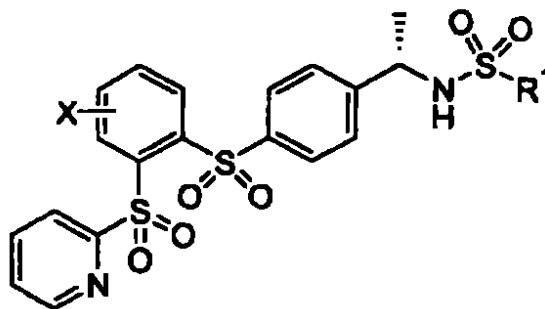
36

002/40



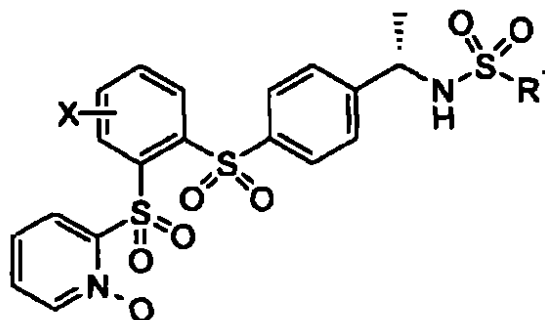
una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es Cl y R' es CF₃.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



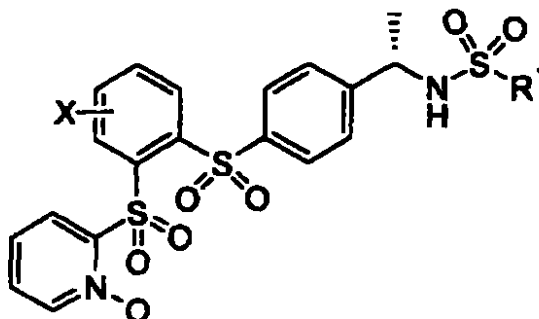
una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es CF₃ y R' es CF₃.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



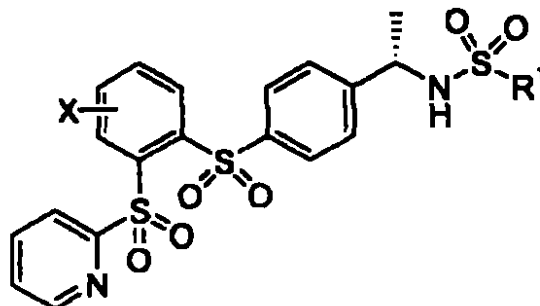
una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es ciclopropilo y R' es CF₃.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



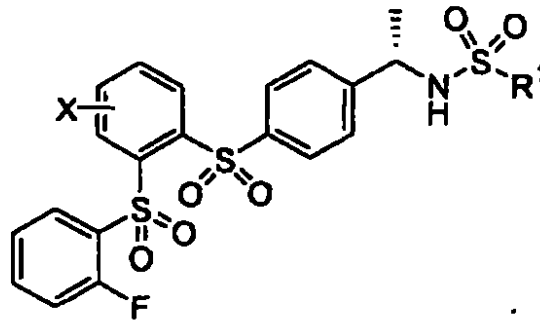
una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es Cl y R' es CF₃.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



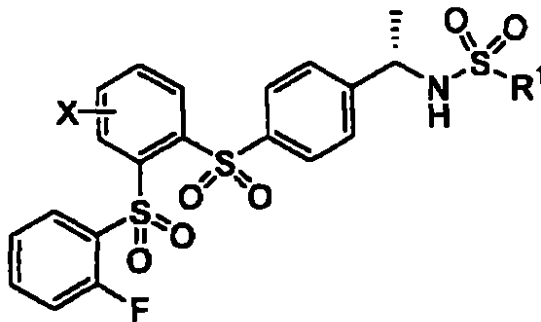
una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es ciclopropilo y R' es CH₃.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es ciclopropilo y R¹ es CF₃.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; en el cual X es ciclopropilo y R¹ es CH₃.

30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero

aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

31. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, de acuerdo con la reivindicación 7, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

32. Un método para estimular los receptores CB₂ de canabinoide en un mamífero que comprende la administración a un mamífero que posee receptores CB₂ de una cantidad efectiva para estimular el receptor CB₂ de un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, de acuerdo con la reivindicación 1.

33. Un método para el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomoduladoras, o enfermedades respiratorias que comprende la administración a un mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, de acuerdo con la reivindicación 1.

34. Un método para el tratamiento de linfoma de las células T cutáneas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, glaucoma, diabetes, sepsis, infarto, sarcoidosis, fibrosis idiopática pulmonar, displasia broncopulmonar, enfermedad de la retina, escleroderma, osteoporosis, isquemia renal, infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, nefritis, hepatitis, glomerulonefritis, alveolitis de fibrosis criptogénica, soriasis, dermatitis atópica, vasculitis, alergia, rinitis alérgica de estación, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción reversible de las vías aéreas, síndrome de distress respiratorio adulto, asma, enfermedad de obstrucción pulmonar crónica

(COPD), bronquitis, colitis, enfermedad de la arteria coronaria, melanoma, rechazo a los trasplantes, enfermedad de implante versus huésped, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, miastenia grave o síndrome de Goodpasture que comprende la administración a un mamífero que necesita de dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, de acuerdo con la reivindicación 1.

35. El método de la reivindicación 32, en el cual la condición o la enfermedad tratadas se seleccionan de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, rinitis alérgica estacional y enfermedad de obstrucción pulmonar crónica.

36. Una composición farmacéutica realizada mediante la combinación del compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

37. Un proceso para la realización de una composición farmacéutica que comprende la combinación del compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

38. Un método para el tratamiento de la artritis reumatoide que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de la clase que consiste de un inhibidor de COX-2, un inhibidor de COX-1, un inmunosupresor, un esteroide, un compuesto anti-TNF- α , u otra clase de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 1.

39. Un método para el tratamiento de la artritis reumatoide que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de la clase que consiste de un inhibidor de COX-2, un inhibidor de COX-1, un inmunosupresor, un esteroide, un compuesto anti-TNF- α , un inhibidor de PDE IV u otra clase de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 7.

40. El método de la reivindicación 38, en el cual el inhibidor de COX-2 es Celebrex o Vioxx, el inhibidor de COX-1 es Feldene, el inmunosupresor es metotrexato, leflunimida, sulfasalazina o ciclosporina, el esteroide es β -metasona y el compuesto anti-TNF- α es Enbrel o Remicade.

41. El método de la reivindicación 39, en el cual el inhibidor de COX-2 es Celebrex o Vioxx, el inhibidor de COX-1 es Feldene, el inmunosupresor es metotrexato, leflunimida, sulfasalazina o ciclosporina, el esteroide es β -metasona y el compuesto anti-TNF- α es Enbrel o Remicade.

42. Una composición para el tratamiento de la artritis reumatoide que comprende un compuesto seleccionado de la clase que consiste de un inhibidor de COX-2, un inhibidor de COX-1, un inmunosupresor, un esteroide, un compuesto anti-TNF- α , u otra clase de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 1.

43. Una composición para el tratamiento de la artritis reumatoide que comprende un compuesto seleccionado de la clase que consiste de un inhibidor de COX-2, un inhibidor de COX-1, un inmunosupresor, un esteroide, un compuesto anti-TNF- α , un inhibidor de PDE IV u otra clase de compuestos

indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 7.

44. La composición de la reivindicación 42, en el cual el inhibidor de COX-2 es Celebrex o Vioxx, el inhibidor de COX-1 es Feldene, el inmunosupresor es metotrexato, leflunimida, sulfasalazina o ciclosporina, el esteroide es β -metasona y el compuesto anti-TNF- α es Enbrel o Remicade.

45. La composición de la reivindicación 43, en el cual el inhibidor de COX-2 es Celebrex o Vioxx, el inhibidor de COX-1 es Feldene, el inmunosupresor es metotrexato, leflunimida, sulfasalazina o ciclosporina, el esteroide es β -metasona y el compuesto anti-TNF- α es Enbrel o Remicade.

46. Un método de tratamiento de la esclerosis múltiple que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de Abones, Betaseron, Copaxone u otros compuestos indicados para el tratamiento de la esclerosis múltiple y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 1.

47. Un método de tratamiento de la esclerosis múltiple que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de Abones, Betaseron, Copaxone u otros compuestos indicados para el tratamiento de la esclerosis múltiple y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 7.

48. Una composición para el tratamiento de la esclerosis múltiple que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de Abones, Betaseron, Copaxone u otros compuestos indicados para el tratamiento

de la esclerosis múltiple y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 1.

49. Una composición para el tratamiento de la esclerosis múltiple que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de Abones, Betaseron, Copaxone u otros compuestos indicados para el tratamiento de la esclerosis múltiple y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 7.

50. Un método para el tratamiento de la soriasis que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de la clase que consiste de un inmunosupresor, un esteroide, un compuesto anti-TNF- α , u otra clase de compuestos indicados para el tratamiento de la soriasis y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 1.

51. Un método para el tratamiento de la soriasis que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de la clase que consiste de un inmunosupresor, un esteroide, un compuesto anti-TNF- α , u otra clase de compuestos indicados para el tratamiento de la soriasis y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 7.

52. El método de la reivindicación 50, en el cual el inmunosupresor es metotrexato, leflunimida, sulfasalazina o ciclosporina, el esteroide es β -metasona y el compuesto anti-TNF- α es Enbrel o Remicade.

2454
002/8 ~

53. El método de la reivindicación 51, en el cual el inmunosupresor es metotrexato, leflunimida, sulfasalazina o ciclosporina, el esteroide es β -metasona y el compuesto anti-TNF- α es Enbrel o Remicade.

54. Una composición para el tratamiento de la soriasis que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de la clase que consiste de un inmunosupresor, un esteroide, un compuesto anti-TNF- α , u otra clase de compuestos indicados para el tratamiento de la soriasis y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 1.

55. Una composición para el tratamiento de la soriasis que comprende la administración concomitante de un compuesto seleccionado de la clase que consiste de un inmunosupresor, un esteroide, un compuesto anti-TNF- α , u otra clase de compuestos indicados para el tratamiento de la soriasis y un compuesto, una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga, como se definió en la reivindicación 7.

56. La composición de la reivindicación 54, en el cual el inmunosupresor es metotrexato, leflunimida, sulfasalazina o ciclosporina, el esteroide es β -metasona y el compuesto anti-TNF- α es Enbrel o Remicade.

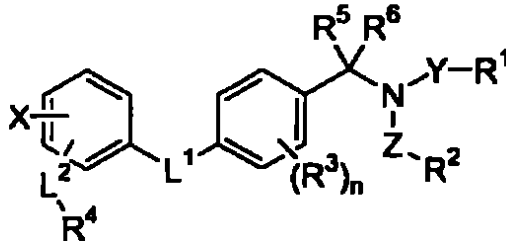
57. La composición de la reivindicación 55, en el cual el inmunosupresor es metotrexato, leflunimida, sulfasalazina o ciclosporina, el esteroide es β -metasona y el compuesto anti-TNF- α es Enbrel o Remicade.

p.: SCHERING CORPORATION

246
25RESUMEN DE LA INVENCION

011249

Se describen compuestos de la fórmula



una de sus prodrogas, o una sal, un solvato o un estereoisómero aceptable para uso farmacéutico del compuesto o de dicha prodroga; que exhiben actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora. Además, se describen composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos de uso de los compuestos para el tratamiento de varias enfermedades y condiciones.

PATENT COOPERATION TREATY

246
248From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYPATENT DEPARTMENT
RECEIVED

PCT

00251

To:

BERNSTEIN, Robert L.
SCHERING-PLOUGH CORPORATION
Patent Department - K-6-1
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-8530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

SEP 11 2002

1990 Computer Input

SEP 11 2002

PA:

ALMA:

FILE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

06/09/2002

Applicant's or agent's file reference

ALO1381K

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/ 03672

International filing date (day/month/year)

07/02/2002

Priority date (day/month/year)

08/02/2001

Applicant

SCHERING CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/

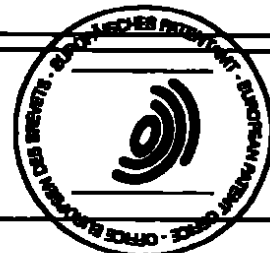


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

247 249
0025/2

Applicant's or agent's file reference AL01381K	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 03672	International filing date (day/month/year) 07/02/2002	Priority date (day/month/year) 08/02/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07C317/50		
Applicant SCHERING CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07/08/2002	Date of completion of this report 03/09/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer JONES M H Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ US 02/ 03672

280
273

I. Basis of the report

002/3

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

Solicitudes correspondientes a la solicitud Internacional PCT/US02/03672.

PAIS	No. Solicitud	Fecha de presentación
ESTADOS UNIDOS	60/267375	Febrero 8, 2001
ARGENTINA	P020100423	Febrero 8, 2002
CHILE	2002-242	Febrero 8, 2002
MALASIA	PI20020464	Febrero 8, 2002
PERU	95.2002	Febrero 8, 2002
TAILANDIA	071617	Febrero 7, 2002
TAIWAN	91102413	Febrero 8, 2002
ESTADOS UNIDOS	10/072354	Febrero 8, 2002
VENEZUELA	2002-000212	Febrero 8, 2002
PTC	US02/03672	Febrero 7, 2002
ESTADOS UNIDOS	10/214897	Agosto 7, 2002
ESTADOS UNIDOS	60/292600	Mayo 22, 2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/03672

002871

25A
25

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07C317/50	C07C323/65	C07C317/48	C07C323/63	C07C323/43
	C07C317/22	C07C317/36	C07C317/46	C07C317/32	C07C317/44
	C07D213/71	C07D213/70	C07D233/84	A61K31/4402	A61K31/18

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)

IPC 7 C07C C07D A61K

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 37061 A (RADDATZ SIEGFRIED ;ROCK MICHAEL HAROLD (DE); SCHUHMACHER JOACHIM () 27 August 1998 (1998-08-27) page 135 -page 136; example 9; table 1 page 140; example 42 page 156; example 95 page 181 -page 182; examples 161-164; table 10	2
A	EP 1 184 366 A (NOMURA MASAHIRO, RYORIN PHARMACEUTICAL) 6 March 2002 (2002-03-06) page 30 -page 32; examples 72-74, 79-81, 93, 94; table 7 page 34; examples 114-116, 121-123; table 8	2
A	EP 1 207 157 A (KYORIN SEIYAKU KK) 22 May 2002 (2002-05-22) page 7; examples 4-6, 10; table 1	2
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 doubt 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2002

Date of mailing of the international search report

01/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 02/03672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/16 A61K31/435 A61P37/02 A61P37/08 A61P29/00
A61P17/06

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)

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 08, 6 October 2000 (2000-10-06) & JP 2000 143650 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 26 May 2000 (2000-05-26) abstract	2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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

19 June 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

00258255
25

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 32-35, 38-41, 47, 50-53 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 32-35, 38-41, 47, 50-53

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim is impossible. Consequently, the search has been restricted to the subject-matter of claim 2.

Namely the compounds as defined in claim 2 and their cooresponding use.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/03672

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 32-35, 38-41, 47, 50-53
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: 1
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/03672

0025

256
52

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837061	A	27-08-1998	DE 19740785 A1	27-08-1998
			AU 735137 B2	05-07-2001
			AU 6396598 A	09-09-1998
			BG 103646 A	29-02-2000
			BR 9807848 A	21-03-2000
			CN 1253545 T	17-05-2000
			CZ 9902979 A3	15-12-1999
			WO 9837061 A1	27-08-1998
			EP 0966436 A1	29-12-1999
			JP 2001515470 T	18-09-2001
			NO 994014 A	12-10-1999
			NZ 337331 A	25-05-2001
			PL 335194 A1	10-04-2000
			TR 9902012 T2	21-01-2000
			US 6262112 B1	17-07-2001
			ZA 9801419 A	24-08-1998
			HU 0001111 A2	28-08-2000
EP 1184366	A	06-03-2002	JP 2001055367 A	27-02-2001
			AU 5106700 A	28-12-2000
			BR 0011734 A	05-03-2002
			EP 1184366 A1	06-03-2002
			NO 20016001 A	11-02-2002
			WO 0075103 A1	14-12-2000
EP 1207157	A	22-05-2002	AU 6594700 A	19-03-2001
			EP 1207157 A1	22-05-2002
			WO 0114351 A1	01-03-2001
JP 2000143650	A	26-05-2000	NONE	

00267

25A
253

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 83867548 00000000

Folios: 256

Fecha: Fecha (AND): 2003-08-08 16:49:09

Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Schering Corporation

Oficio N° 09531

ASUNTO:	Radicación N°	03-87940
	Solicitud Internacional	PCT/US2002/03872
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ❑ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
- ❑ El nombre del inventor Richard Bond, mencionado en la solicitud nacional, no se encuentra en la solicitud internacional; adicionalmente, el nombre Bryan Lavey, presentado en la solicitud internacional, no se encuentra registrado en el petitorio nacional. El solicitante deberá aclarar esta discordancia.

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 Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 31 OCT. 2003.