



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03-85519

54. TÍTULO

Metodos para sintetizar compuestos que contienen Fenol.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/17

71. SOLICITANTE

Smithkline Beecham Corporation

DOMICILIO

One Franklin Plaza Philadelphia, Pa 19103, Estados Unidos de America.

74. APODERADO

Carlos R Olarte

22. BOGOTÁ, D. C.,

26 September 2003

202099

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 085519 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03085519 00000000 Folios: 98
Fecha (MES): 2002-03-26 09:40:40
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza Philadelphia, PA 19103.
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarternisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Michael R. Palovich; Katherine L. Widdowson.

Dirección: 1250 South Collegeville Road Collegeville, Pennsylvania 19426; 709 Swedeland Road King of Prussia, Pennsylvania 19406.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE; CANADIENSE

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/10038

Fecha Marzo 27, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/079122

Fecha Octubre 10, 2002

6 Título (54)

METODOS PARA SINTETIZAR COMPUESTOS QUE CONTIENEN FENOL.

7

Clasificación Internacional (51) AGIV 31/17; C07C 255/60

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 30, 2001

(31) Número de Solicitud

60/280.411

9

Comprobante de pago No. 68.783

Fecha 08-24-03

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

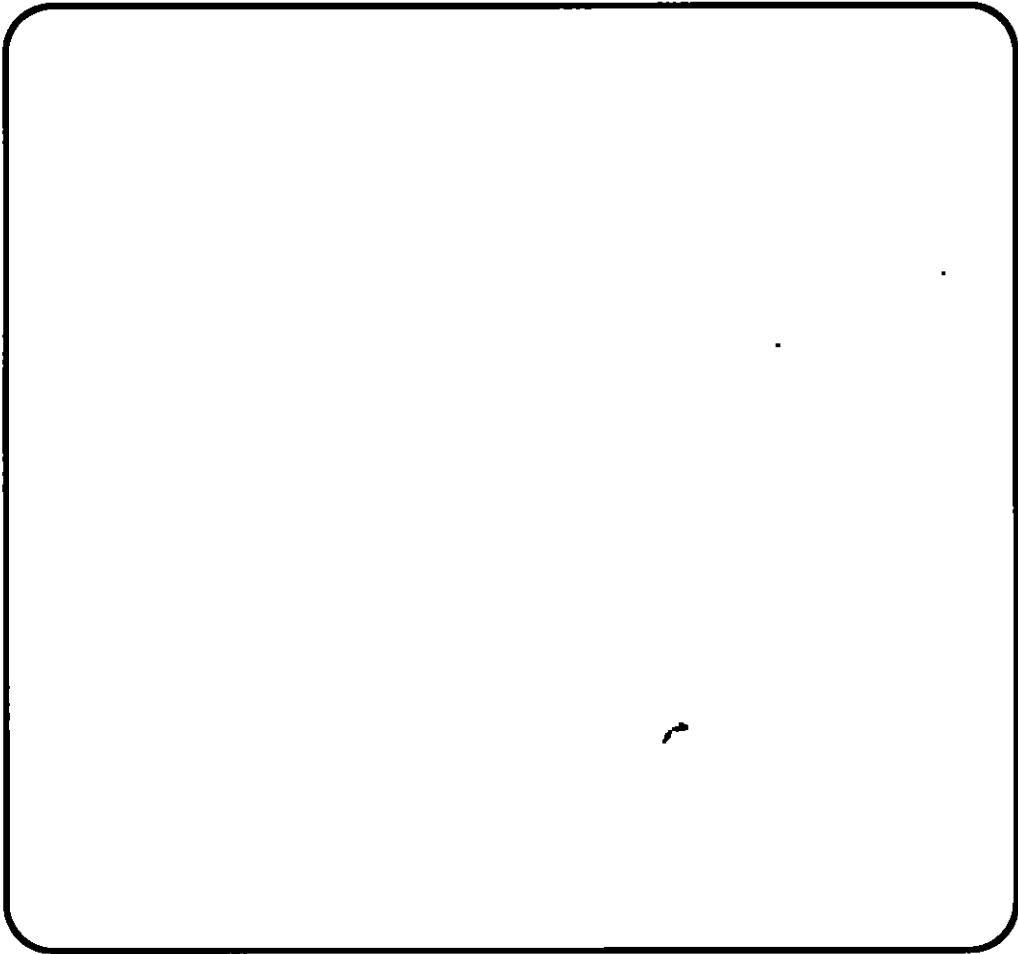
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredita 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: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 74.782.747 de Bú T.P. 74.295

3 1/2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 63005519 00000000 Folios: 90
Fecha (AMD): 2003-09-26 09:40:40
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 69,783
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2003

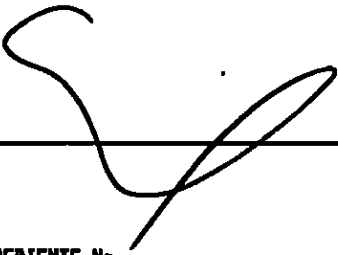
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594214	24/09/2003	2,328,000.00

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

CANT. RENTISTICO	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. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe Inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

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

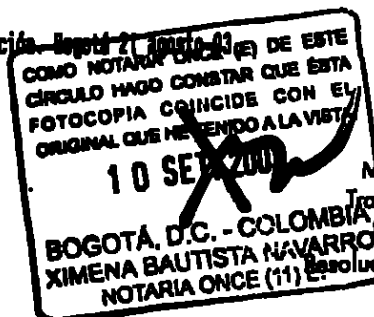
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Agosto 21, 2003



Marlén Neira C
Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito, JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

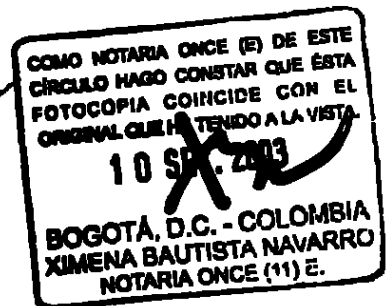
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

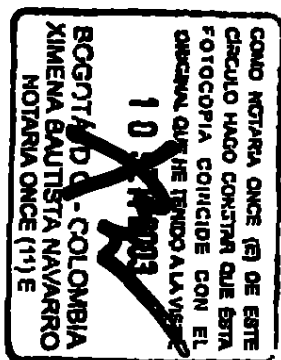
Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



SCRIVENER
NOTARIES



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 14 August 2003

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229470**

- 9 Stamp:
timbre:

10. Signature: J Garrahan



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

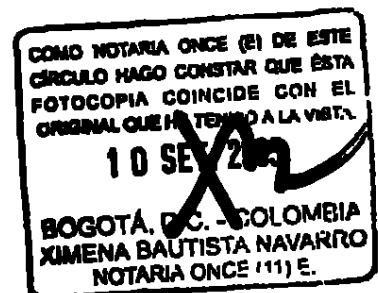
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/079122 A2

- (51) International Patent Classification: C07C
- (21) International Application Number: PCT/US02/10038
- (22) International Filing Date: 27 March 2002 (27.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/280,411 30 March 2001 (30.03.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; UW2220, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): PALOVICH, Michael, R. [US/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). WIDDOWSON, Katherine, L. [CA/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (74) Agent: VENETIANER, Stephen; UW2220, 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 10406 (US).
- (54) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (54) 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, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NH, SN, TD, TG).
- Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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.

WO 02/079122 A2

(54) Title: METHODS OF SYNTHESIZING PHENOL-CONTAINING COMPOUNDS

(57) Abstract: Methods of synthesizing phenol-containing compounds are disclosed.

1/8
8**METHODS OF SYNTHESIZING PHENOL-CONTAINING COMPOUNDS****FIELD OF THE INVENTION**

This invention relates to the method of placing a sulfone or sulfonamide group ortho to a phenol in a drug substance in order to increase the metabolic stability and the half-life of the compound, while maintaining the acidity of the phenol.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Phenols are often found to be important pharmacophores for a number of target receptors, such as interleukin-8, opioid, dopamine, serotonin, COX1, COX2, androgenic, and estrogen receptors. They are also found in a number of enzyme inhibitors such as betalactamases and topoisomerases. However the utility of drugs containing phenols is often limited by the short half-lives of these compounds due to conjugative metabolism via glucuronidation and/or sulfation of the phenol (see Mulder, G.J. and Meerman, J.H. Conjugative Reactions in drug Transformation edited by A. Aito (Amsterdam: Elsevier-North Holland), pp 389-397, 1978 also see Silverman, R.B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, p 327-333, 1992). For example morphine, which contains a phenol, has a short half-life and high first pass clearance which limits it to intravenous administration. The major metabolite of phenol containing drugs such as morphine, acetaminophen and albuterol is glucuronidation or sulfation of the phenol (PDR).

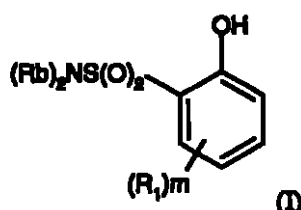
There have been some studies comparing the rates of glucuronidation and sulfation in vivo and in vitro of various substituted phenols (E. Holmes *Xenobiotica*, 1995, 25(12), 1269-1281 and A. Timellini *Xenobiotica*, 1991, 21(2), 171-177). However, these studies do not specifically mention either sulfonamides or sulfones, nor do they explain why such functional groups would be so effective at blocking glucuronidation. Data presented in the paper written by A. Timellini on the structural activity relationship of human liver sulfotransferase and glucuronidase suggests that extremely bulky substituents ortho to the phenol such as t-butyl appear to inhibit glucuronidation but an electron-withdrawing group such as nitro seems to increase glucuronidation rates. This would suggest that bulky alkyl substituents such as t-butyl would be effective in decreasing glucuronidation rates, but sulfonamides or sulfones would not be as effective since these groups are more electron withdrawing.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to the method of placing a sulfone or sulfonamide group ortho to a phenol in a drug substance in order to increase the metabolic stability and the half-life of the compound, while maintaining the acidity of the phenol.

1/2
9

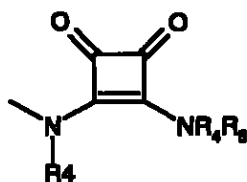
Compounds of Formula (I) useful in the present invention are represented by the structure:



5 wherein:

- R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C1-5alkyl, aryl, aryl C1-4alkyl, aryl C2-4 alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C1-5 alkyl, heteroaryl, heteroarylC1-4 alkyl, heteroaryl C2-4 alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C1-4 alkyl, and a heterocyclic C2-4 alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to
- 10 three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro, halosubstituted C1-4 alkyl, C1-4 alkyl, amino, mono or di-C1-4 alkyl substituted amine, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxy, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$; or the two R_b substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in
- 15 addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and SO_2 , which substituents can be optionally unsaturated;
- R_1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, C1-10 alkyl, halosubstituted C1-10 alkyl, C2-10 alkenyl, C1-10 alkoxy, halosubstituted C1-10 alkoxy, azide, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_9)_q S(O)_tR_4$, hydroxy, hydroxy substituted C1-4
- 20 alkyl, aryl, aryl C1-4 alkyl, aryl C2-10 alkenyl, aryloxy, aryl C1-4 alkyloxy, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heteroaryl C2-10 alkenyl, heteroaryl C1-4 alkyloxy, heterocyclic, heterocyclic C1-4 alkyl, heterocyclic C1-4 alkyloxy, heterocyclic C2-10 alkenyl, $NR_4C(O)NR_4R_5$, $NR_4C(S)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_q NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_q C(O)NR_4R_5$, C2-10 alkenyl $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_q C(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_9)_q C(O)R_{11}$, C2-10
- 25 alkenyl $C(O)R_{11}$, C2-10 alkenyl $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_9)_q C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_9)_q OC(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_q NR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_q C(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_q NR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_9)_q NHS(O)_2R_{13}$, $(CR_8R_9)_q S(O)_2NR_4R_5$, and

10

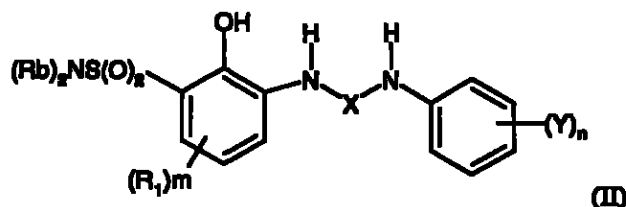


or two R₁ moieties together may form O-(CH₂)₅O or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring, wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyclic moieties may be optionally substituted;

- 5 R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl; or R₄ and R₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which may optionally comprise an additional
- 10 heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;
- R₆ and R₇ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkylaryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; or R₆ and R₇ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring
- 15 may be optionally substituted;
- R₈ is selected from the group consisting of alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, COOR₉, and a heterocyclic C₁₋₄ alkyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted;
- R₈ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- 20 R₉ is hydrogen or a C₁₋₄ alkyl;
- R₁₀ is C₁₋₁₀ alkyl C(O)₂R₈;
- R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heterocyclic,
- 25 and optionally substituted heterocyclic C₁₋₄ alkyl;
- R₁₃ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl;
- m is an integer having a value of 0 to 4;
- m' is 0, or an integer having a value of 1 or 2;

q is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
 s is an integer having a value of 1 to 3; and
 t is 0, or an integer having a value of 1 or 2.

5 Preferred compounds of the present invention are of the formula (II):



wherein:

- R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C1-
 10 5alkyl, aryl, arylC1-4alkyl, aryl C2-4alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C1-5 alkyl, heteroaryl, heteroarylC1-4alkyl, heteroarylC2-4 alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C1-4alkyl, and a heterocyclic C2-4alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro, halosubstituted C1-4 alkyl, C1-4 alkyl, amino, mono or di-C1-4 alkyl substituted amine, OR_a ,
 15 $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxy, $NR_6C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$, or the two R_b substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and SO_2 , which substituents can be optionally unsaturated;
- 20 R_a is selected from a group consisting of alkyl, aryl, arylC1-4alkyl, heteroaryl, heteroaryl C1-4alkyl, heterocyclic, $COOR_a$, and a heterocyclic C1-4alkyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted;
- m is an integer having a value of 0 to 3;
 m' is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
 25 n is an integer having a value of 0 to 5;
 q is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
 t is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
 s is an integer having a value of 1 to 3;

- R₁ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₀ alkyl, halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, azide, S(O)_tR₄, (CR₈R₈)_q S(O)_tR₄, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, aryl C₂₋₁₀ alkenyl, aryloxy, aryl C₁₋₄ alkyloxy, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, heterocyclic C₁₋₄ alkyloxy, heterocyclic C₂₋₁₀ alkenyl, (CR₈R₈)_q NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₅, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q OC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q NR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q C(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q NR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_q NHS(O)₂R₁₃, and (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅, or two R₁ moieties together may form O-(CH₂)₅O or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring, wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyclic moieties may be optionally substituted;
- R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl; or R₄ and R₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which may optionally comprise an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;
- R₆ and R₇ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkyl aryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; or R₆ and R₇ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted;
- Y is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, azide, (CR₈R₈)_q S(O)_tR₈, (CR₈R₈)_q OR₈, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, aryloxy, aryl C₁₋₄ alkyloxy, aryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, heterocyclic C₂₋₁₀ alkenyl, (CR₈R₈)_q NR₄R₅, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q OC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q NR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q NHS(O)₂R₁₃, (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(NR₄)NR₄R₅, and (CR₈R₈)_q

2/13
13

$\text{NR}_4\text{C}(\text{NR}_5)\text{R}_{11}$; or two Y moieties together may form $\text{O}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}$ or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl groups may be optionally substituted;

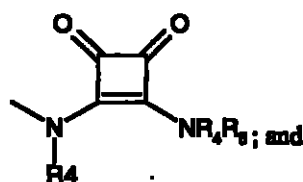
R_8 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

5 R_9 is hydrogen or a C_{1-4} alkyl;

R_{10} is C_{1-10} alkyl $\text{C}(\text{O})_2\text{R}_8$;

R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C_{1-4} alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C_{1-4} alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C_{1-4} alkyl, optionally substituted heterocyclic, and
10 optionally substituted heterocyclic C_{1-4} alkyl;

R_{13} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, aryl, aryl C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-4} alkyl, heterocyclic, or heterocyclic C_{1-4} alkyl; and



X is $\text{C}=\text{O}$;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 Illustrative compounds of Formula (I) and (II) include, but are not limited to:

$\text{N}-(2\text{-Hydroxyl-3-aminosulfonyl-4-chlorophenyl})-\text{N}'-(2\text{-bromophenyl})$ urea;

$\text{N}-(2\text{-Hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorophenyl})-\text{N}'-(2,3\text{-dichlorophenyl})$ urea;

$\text{N}-(2\text{-Hydroxy-3-}(\text{N}''\text{,N}''\text{-dimethyl})\text{-aminosulfonyl-4-chlorophenyl})-\text{N}'-(2,3\text{-dichlorophenyl})$ urea;

20 $\text{N}-(2\text{-Hydroxy-3-}(\text{N}''\text{,N}''\text{-dimethylaminosulfonyl-4-chlorophenyl})-\text{N}'-(2\text{-bromophenyl})$ urea;

$\text{N}-(2\text{-Hydroxy-3-}(\text{N}''\text{-methylaminosulfonyl-4-chlorophenyl})-\text{N}'-(2\text{-bromophenyl})$ urea;

$\text{N}-(2\text{-Hydroxy-3-}(\text{N}''\text{-methylaminosulfonyl-4-chlorophenyl})-\text{N}'-(2,3\text{-dichlorophenyl})$ urea;

$\text{N}-(4\text{-chloro-2-hydroxy-3-}(\text{N}''-(2\text{-methoxyethyl})\text{aminosulfonyl})\text{phenyl})-\text{N}'-(2,3\text{-dichlorophenyl})$ urea;

25 $1-(4\text{-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl})-3-(2,3\text{-dichloro-phenyl})$ -urea;

$1-(2\text{-Bromo-phenyl})-3-(4\text{-cyano-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl})$ -urea;

$1-(2\text{-Bromo-phenyl})-3-(4\text{-cyano-2-hydroxy-3-propyl-phenyl})$ -urea;

$1-(2\text{-Bromo-phenyl})-3-(4\text{-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl})$ -urea;

$1-(2\text{-Bromo-phenyl})-3-(4\text{-cyano-2-hydroxy-3-isobutyl-phenyl})$ -urea;

30 $1-(3\text{-Bromo-4-cyano-2-hydroxy-phenyl})-3-(2\text{-bromo-phenyl})$ -urea;

- 14
- 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfinyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;
 {6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-phenyl}-methanesulfonamide;
 3-[3-(2-Bromo-phenyl)-ureido]-6-chloro-2-hydroxy-benzamide;
 6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-N-phenyl-benzamide;
 5 1-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-phenyl]-3-(2,3-dichloro-phenyl)-
 urea;
 6-Chloro-3-(3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-
 benzenesulfonamide;
 3-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzonitrile;
 10 3-(3-Fluoro-2-hydroxy-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione;
 4-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-3-hydroxy-benzonitrile; and
 3-(2-Hydroxy-4-nitro-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione.

- Preferred compounds in the present invention have a half life of 2 hours or above,
 more preferably 5 hours or above, even more preferably 10 hours or above. Preferred
 15 compounds of the present invention exhibit a clearance value Cl_{int} of one or below, more
 preferably 0.8 or below, even more preferably 0.6 or below. Preferred compounds of the
 present invention maintain the acidity of the phenol moiety, exhibiting a pK_a of 8.5 or
 below, more preferably a pK_a of 8.0 or below, even more preferably 7.0 or below.

20

EXPERIMENTAL RESULTS

- In contrast to the findings of Temellini, the present invention discloses that the introduction
 of a sulfonamide or sulfoxide group ortho to the phenol reduced the rate of conjugation of
 the phenol and hence increased the half-life of the compounds in vivo. Other functional
 groups were less effective in blocking glucuronidation of the phenol. For example, a series
 25 of IL-8 inhibitors containing a sulfonamide or sulfone ortho to the phenol were found to
 have reduced clearance when incubated with UDPGA (Uridinium diphosphate glucuronic
 acid) in liver microsomes as compared to the corresponding amides, sulfoxides, and alkyl
 substituted compounds (see Tables 1 and 2).

- The standard procedure for these experiments is as follows: incubations were performed in a
 final volume of 1.0 mL in a heated block at approximately 37°C. Each incubation contained
 30 approximately 0.5 mg/mL microsomal protein and 0.5 uM of the compound. The
 incubations were conducted with 50 mM potassium phosphate buffer (pH 7.4) and,
 following a 5 min preincubation at 37°C, were initiated by the addition of cofactor
 (UDPGA, 4 mM). Aliquots were removed every three minutes and were quenched with two
 35 volumes of ACN/EtOH/Acetic acid (80:20:1) containing an appropriate internal standard.

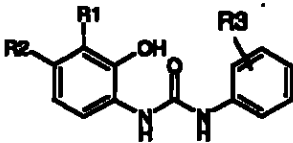
15 #15

Samples were store frozen (ca.-70°C) until analysis for the quantitation of the parent compound by LC/MS methods. The rate of disappearance of each compound was determined from relative concentration versus time profiles fitted to appropriate exponential decay equations. CL_{int} (mL/min/g liver) was calculated using standard scaling factors.

5 The data in Table 1 shows that diphenylureas containing a sulfonamide or sulfone ortho to the phenol (entries 1-9) have markedly lower clearance (<0.6 mL/min/g) than compounds containing an alkyl group (entries 10-13, and 16), a halide (entry 14), a sulfoxide (entry 15), or an amide (entries 17-19) ortho to the phenol. Table 2 shows similar data for the squaramide series of compounds.

10

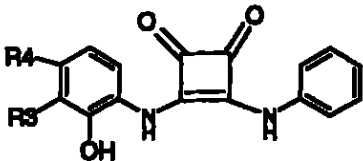
Table 1. Glucuronidation results in rat and human hepatic microsomes.



Entry	R1	R2	R3	CL_{int} (mL/min/ g liver) rat	CL_{int} (mL/min/g liver) human
1	SO ₂ NH ₂	Cl	2-Br	<0.6	<0.6
2	SO ₂ NH ₂	Cl	2,3-Cl	0.64	<0.6
3	SO ₂ N(Me) ₂	Cl	2,3-Cl	<0.6	<0.6
4	SO ₂ N(Me) ₂	Cl	2-Br	<0.6	<0.6
5	SO ₂ NHMe	Cl	2,3-Cl	<0.6	<0.6
6	SO ₂ NHMe	Cl	2-Br	<0.6	<0.6
7	SO ₂ NH(CH ₂ CH ₂ OMe)	Cl	2,3-Cl	<0.6	<0.6
8	SO ₂ CH ₃	Cl	2,3-Cl	<0.6	<0.6
9	SO ₂ CH ₃	CN	2-Br	<0.6	<0.6
10	propyl	CN	2-Br	-	11.3
11	C(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CN	2-Br	-	2.8
12	C(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	2-Br	-	2.4

13	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN	2-Br	-	7.6
14	Br	CN	2-Br	27	3.7
15	SOCH ₃	Cl	2,3-Cl	2.6	4.1
16	CH ₂ SO ₂ NH ₂	Cl	2,3-Cl	1.3	11
17	CONH ₂	Cl	2-Br	5.2	15.4
18	CONHPh	Cl	2,3-Cl	9.3	11
19		Cl	2,3-Cl	24	21

Table 2. Glucuronidation results in rat and human hepatic microsomes.



Entry	R3	R4	CL _{int} (mL/min/g : liver) rat	CL _{int} (mL/min/g : liver) human
1	SO ₂ NH ₂	Cl	<0.6	<0.6
2	CN	H	0.71	0.74
3	F	H	12	16
4	H	CN	5.1	28
5	H	NO ₂	6.7	>50

5

Compounds with a sulfonamide ortho to the phenol also showed increased half-life and reduced clearance *in vivo* as compared to compounds having another function group ortho to the phenol (Table 3)

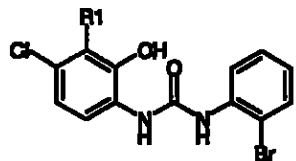
10 Method for determining the *in vivo* half-life (T_{1/2}) of compounds in table 3.

The study was conducted using a crossover design on two separate study days. Three male Sprague-Dawley rats received surgically implanted catheters in the vena cava (via the femoral vein), and in the femoral artery at least three days prior to the study. On study day one, the animals (fed) received the compound as a 60 min iv infusion (4.0

15 mL/kg). The dose solution was prepared in 10% PEG 400 and isotonic saline (pH = 3.0 -

3.5) and contained 1.4% DMSO. On study day two, the animals (fasted) received the compound by oral gavage (16.0 mL/kg). The dose solution was prepared in 10.0% PEG 400 and water (pH = 3.5 - 4.0) and contained 1.6% DMSO. Blood samples were collected prior to dosing and at various times following administration of compounds. Plasma concentrations of the compounds were quantified by an HPLC/MS/MS method (LLQ = 10 ng/mL). Noncompartmental analysis was used for pharmacokinetic analysis of plasma concentration versus time data.

Table 3. *In vivo* half-life and clearance in the rat.



Entry	R ₁	T _{1/2} (hrs)	Cl (mL/min/kg)
1	SO ₂ NH ₂	10.6	4.6
2	CONH ₂	ND ^a	>40
3	CONHPh	0.19	65
4	S(O)Me	ND ^a	72
5	CH ₂ SO ₂ NH ₂	0.09	26

ND^a: The terminal elimination phase was poorly defined, parameter could not be measured.

Method for determining the pK_a of a compound.

The pK_a of a compound was measured using the following method. The compound (20uM in a 10% DMSO solution) was added to a phosphate buffer solution. The concentrations of compound were then measured using a UV (280 nm) plate reader. Linear regression analysis was then used to determine the pK_a value as measured by the following equation:

$$pH = pK_a + \log((A_{max}-A)/(A-A_{min}))$$

where A is the UV absorbance

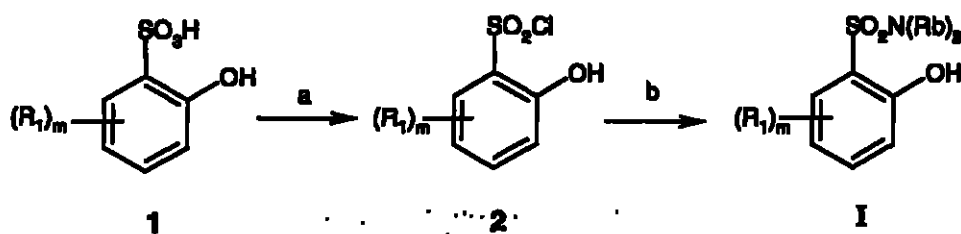
A_{max} is the maximum of abs

A_{min} is the minimum of abs.

13 2/98

METHODS OF PREPARATION

The compounds of Formulas (I) may be obtained by applying synthetic procedures, some of which are illustrated in the Schemes below. The synthesis provided for in these Schemes is applicable for the producing compounds of Formulas (I) having a variety of different R groups which are reacted, employing optional substituents which are suitably protected, to achieve compatibility with the reactions outlined herein. Subsequent deprotection, in those cases, then affords compounds of the nature generally disclosed. Once the urea nucleus has been established, further compounds of these formulas may be prepared by applying standard techniques for functional group interconversion, well known in the art.

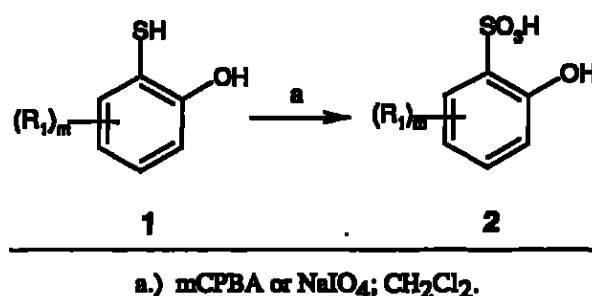
Scheme 1

a.) POCl_3 , toluene, reflux; b.) HN(Rb)_2 , TEA, CH_2Cl_2 .

The desired compounds of formula (I) can be obtained from commercially available sulfonic acids 1 as outlined in scheme 1. The sulfonic acid 1 can be converted to the sulfonyl chloride 2 using methods well known in the art such as phosphorous oxychloride in refluxing toluene. The sulfonyl chloride 2 can be coupled with the desired amine (HN(Rb)_2) to give the sulfonamide (I) using standard techniques well known in the art such as the desired amine in a suitable organic solvent such as methylene chloride in the presence of an amine base such as triethylamine.

19

Scheme 2

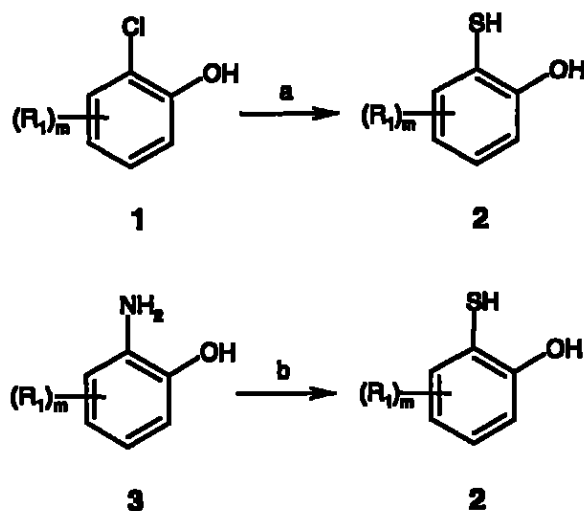


5 If the desired sulfonic acid 1 is not commercially available, it can be prepared from a commercially available thiol as outlined in scheme 2. The sulfonic acid 2 can be prepared from the thiol 1 using oxidizing conditions well known in the art such as meta-chlorobenzoic acid (mCPBA) or sodium periodate (NaIO₄) in a suitable organic solvent such as methylene chloride.

10 If neither the desired sulfonic acid or thiol are commercially available, the desired substituted phenol sulfonamide (I) can be prepared by other methods. The thiol precursor to phenol sulfonamide (I) can be obtained by a nucleophilic displacement reaction as outlined in scheme 3 (Zh. Organ. Khim. 1978, 14, 120(1), 187-192 and J. Med. Chem. 1989, 32, 2396).

15

Scheme 3

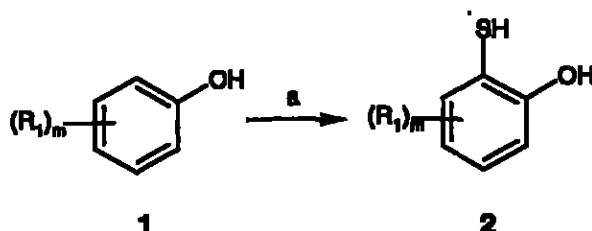


a.) S₂H or S₂Cl₂; Zn; HCl; b.) i.) NaNO₂; ii.) potassium xanthate.

The desired thiol 2 in scheme 3 can be obtained from a commercially available ortho chloro phenol 1 or ortho amino phenol 3 as outlined in scheme 3. The ortho chloro phenol can be reacted with hydrogen sulfide or dichlorosulfide in the presence of zinc and hydrochloric acid to give the desired thiol 2. The ortho amino phenol 3 can be converted to the thiol 2 via the intermediate azide (not shown). The azide can be obtained from the aniline 3 using conditions well known in the art such as sodium nitrate (NaNO_3) in a suitable organic solvent such as methylene chloride. The azide can be converted to the thiol 2 using potassium xanthate in a suitable organic solvent such as methylene chloride.

10

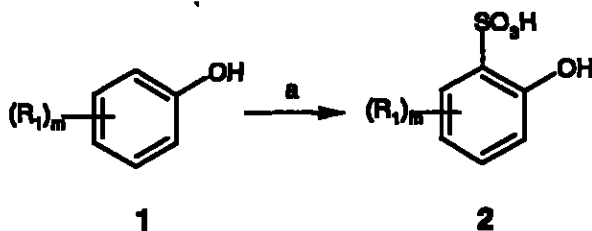
Scheme 4

a.) $\text{RSH}, \text{Ag}_2\text{O}$.

15

Scheme 4 outlines another method for preparing the desired thiol 2 starting from a commercially available substituted phenol 1 using nucleophilic aromatic substitution chemistry (J. Heterocyclic Chem. 1981, 18(6), 1161-1164). Thus, the thiol group can be introduced by reacting a phenol 1 with the desired thiol (RSH) in the presence of silver oxide (Ag_2O) in a suitable organic solvent such as methylene chloride.

Scheme 5



20

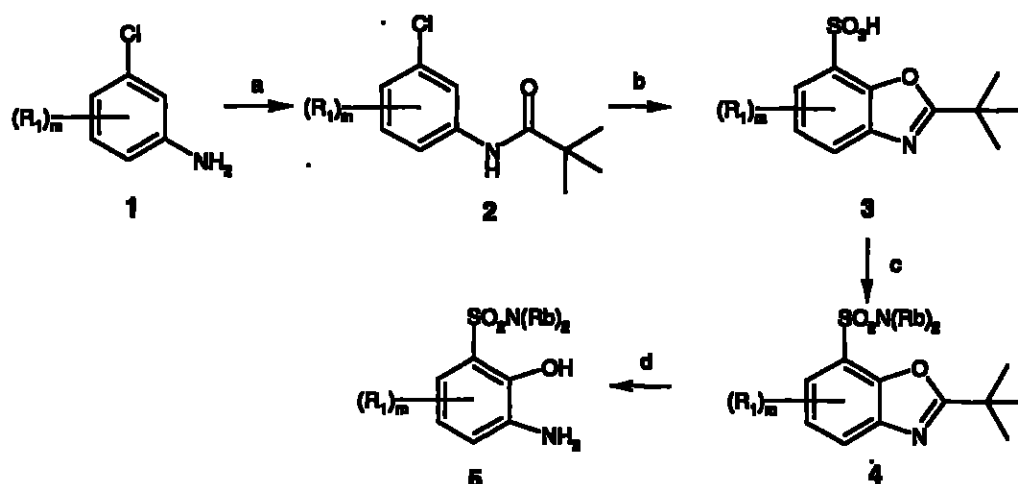
a.) ClSO_3H or H_2SO_4 or SO_3

25

The desired sulfonic acid 2 can also be obtained from a commercially available phenol 1 via electrophilic aromatic substitution chemistry as outlined in scheme 5 (Acta. Chem. Scand. 1979, B33(4), 261-264 and J. Med. Chem. 1981, 24(9), 1063-1067). The phenol 1 can be reacted with either chloro sulfonic acid, sulfuric acid or sulfur trioxide under standard reaction conditions well known in the art to give the sulfonic acid phenol 2.

Compounds of formula (II) can be prepared as outlined below.

Scheme 6

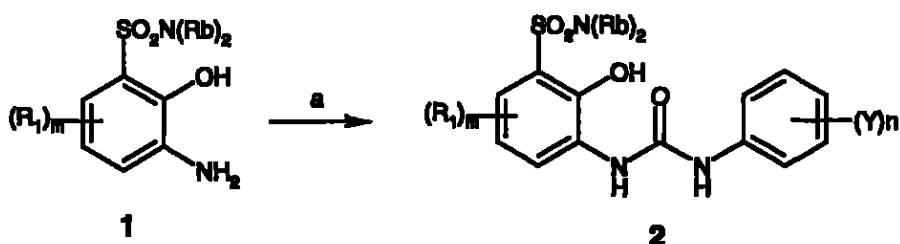


- 5 a.) PivCl , TEA; b.) i. BuLi (2eq), THF, -40°C ; ii. SO_3 ; c.) i. $(\text{COCl})_2$, DMF (cat.), ii. $\text{HN}(\text{Rb})_2$, TEA; d.) H_2SO_4 , H_2O .

- If the desired phenolamine 5 is not commercially available, it can be prepared as outlined in Scheme 2. Commercially available 3-chloroaniline 1 can be converted to the amide 2 using standard conditions well known in the art such as pivavolyl chloride and triethylamine in a suitable organic solvent such as methylene chloride. The amide 2 can be converted to the benzoxazole 3 using an excess amount of a strong base such as butyllithium in a suitable organic solvent such as THF under reduced reaction temperatures between -20 and -40°C followed by quenching the reaction with sulfur trioxide gas. The sulfonic acid 3 can be converted to the sulfonamide 4 using standard conditions well known in the art such as oxalylchloride in a suitable organic solvent such as methylene chloride to give the intermediate sulfonyl chloride. The sulfonyl chloride intermediate can be transformed to the sulfonamide 4 using standard conditions well known in the art by reacting it with the amine $\text{HN}(\text{Rb})_2$ in the presence of a suitable amine base such as triethylamine in a suitable organic solvent such as methylene chloride. The desired phenolamine 5 can be obtained from the benzoxazole 4 using standard hydrolysis conditions well known in the art such as sulfuric acid in water and heating at 90°C .

22

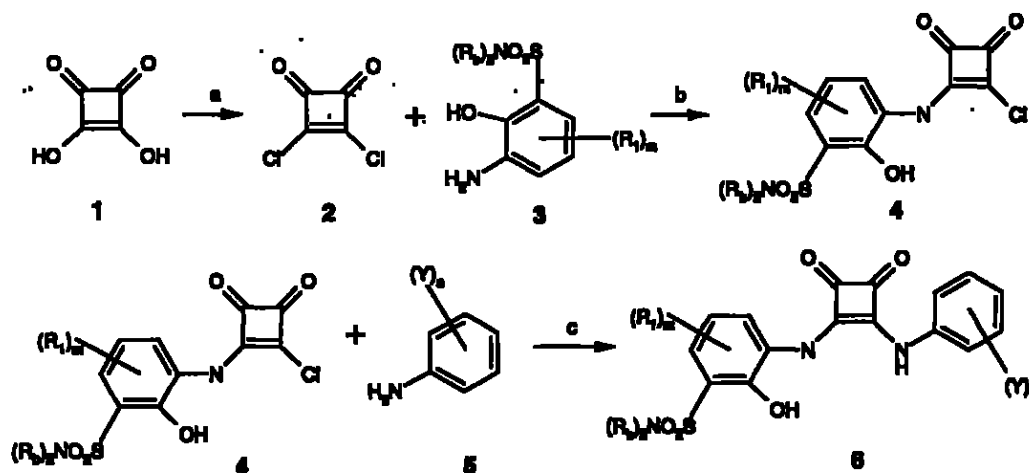
Scheme 7

a.) $(\text{Y})_n\text{PhN}=\text{C}=\text{O}$, DMF.

5 The desired diphenyl ureas 2 can be obtained by condensing the aniline 1 with the desired isocyanate in a suitable organic solvent such as dimethylformamide (DMF) as outlined in scheme 7. If the desired isocyanate is not commercially available, the isocyanate can be prepared in situ from the aniline using conditions well known in the art such as triphosgene and triethylamine in a suitable organic solvent such as methylene chloride.

10

Scheme 8

a.) $(\text{COCl})_2$, 45°C ; b.) THF; c.) DMSO, rt or 45°C .

15

The desired compounds of structure 6 can be prepared as outlined in Scheme 8. Dichlorosquarate 2 can be prepared from squaric acid 1 using standard chlorination methods well known in the art such as oxalyl chloride and catalytic amounts of DMF in methylene chloride and heating at 45°C . Reacting dichlorosquarate 2 with the desired phenolamine 3 in an organic solvent such as THF gives the mono-chlorosquarate 4. Reacting mono-

20

23 4/15

chlorosulfate 4 with the desired aniline 5 in an organic solvent such as DMSO at room temperature or heating at 45°C gives the target compound of formula 6.

EXAMPLES

5 The invention will now be described by reference to the following examples, which are merely illustrative and are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention. All temperatures are given in degrees centigrade, all solvents are highest available purity and all reactions run under anhydrous conditions in an argon atmosphere unless otherwise indicated.

10 In the Examples, all temperatures are in degrees Centigrade (°C). Mass spectra were performed upon a VG Zab mass spectrometer using fast atom bombardment, unless otherwise indicated. ¹H-NMR (hereinafter "NMR") spectra were recorded at 250 MHz using a Bruker AM 250 or Am 400 spectrometer. Multiplicities indicated are: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet and br indicates a broad signal. Sat. indicates a
15 saturated solution, eq indicates the proportion of a molar equivalent of reagent relative to the principal reactant.

Example 1

20 Preparation of N-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea sodium salt, and N-(2-bromophenyl)-N'-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl) urea

2,6-Dichlorobenzenesulfonyl chloride

Into a mixture of 200 milliliters (hereinafter "mL") of acetic acid, water and dichloromethane (3/1/4, v/v/v), 2,6-dichlorobenzenethiol (10.0 grams (hereinafter "g"), 55.8
25 millimoles (hereinafter "mmol"), N-chlorosuccinimide (37.28 g, 279 mmol) and potassium acetate (2.29 g, 27.9 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 0°C, then warmed to room temperature overnight. The mixture was then diluted with 200 mL of dichloromethane, and washed with water (100 mL x 3). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the desired product (11 g, 80%). ¹H NMR (CDCl₃): δ
30 7.57 (d, 2H), 7.47 (t, 1H).

2,6-Dichlorobenzenesulfonamide

A solution of 2,6-dichlorobenzenesulfonyl chloride (10.50 g, 42.77 mmol) in 100 mL of pyridine was added dropwise to 100 mL of pyridine while anhydrous ammonia gas
35 was bubbled through the solution. After 4 hours at 0°C, the mixture was acidified to pH >1

24 *JP*

with 6N aq. HCl, then extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was then dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the desired product (8.69 g, 90%). EI-MS (m/z) 225.0, 227.1 (M^+).

5 **2,6-Dichloro-3-nitrobenzenesulfonamide**

Into a solution of 2,6-dichlorobenzenesulfonamide (7.8 g, 34.5 mmol) in 30 mL of concentrated sulfuric acid at 0°, nitric acid (1.74 mL, 41.4 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 2 hours, then 200 mL of water was added to produce a precipitate. The resulting mixture was filtered. The white solid was collected, washed with water and dried *in vacuo* to give the desired product (7.17 g, 76%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.25 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.92 (d, 1H).

2-Acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide

15 A solution of 2,6-dichloro-3-nitrobenzenesulfonamide (2.04 g, 7.5 mmol), potassium acetate (2.21 g, 22.5 mmol) and 18-crown-6 (5.95 g, 22.5 mmol) in 50 mL of dimethyl sulfoxide was heated to 45°C for 7 days. The mixture was acidified with 1N aq. HCl, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated to give the crude material. Column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane/acetic acid (50/49/1, v/v/v) gave the desired product (1.67 g, 76%). EI-MS (m/z) 293.1, 295.1 (M^+)

20

6-Chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide

A solution of 2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide (1.72 g, 5.83 mmol), chlorotrimethylsilane (2 mL) and fuming sulfuric acid (0.5 mL) in methanol was heated to reflux for 20 hours. The solvent was evaporated. The residue was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was then dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the desired product (1.0 g, 68%). EI-MS (m/z) 251.1, 253.2 (M^+).

25

3-Amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide

To a solution of 6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide (1.1 g, 4.36 mmol) in ethyl acetate, was added 10 % Pd/C (500 mg). The mixture was flushed with argon, and then stirred under a hydrogen atmosphere at balloon pressure for 4 hours at room temperature. The mixture was filtered through celite and the celite was washed with methanol. The solvent was evaporated to give the desired product (0.9g, 93%). EI-MS (m/z) 221.1, 223.1 (M^+).

35

25 1/5

N-(4-Chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea

A solution of 3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (0.88 g, 3.9 mmol) and 2,3-dichlorophenylisocyanate (0.62 mL, 4.6 mmol) in 5 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (30/70 to 50/50, v/v), followed by recrystallization from dichloromethane and hexane, gave the desired product (1.18 g, 74%). mp 241-242°C.

N-(2-Bromophenyl)-N'-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl) urea

A solution of 3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (65 mg, 0.29 mmol) and 2,3-dichlorophenylisocyanate (45 µL, 0.36 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (30/70 to 40/60, v/v), gave the desired product (50 mg, 41%). EI-MS (m/z) 418.2, 420.2, 422.2 (M⁺).

N-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea sodium salt

To a solution of N-(4-chloro-2-hydroxy-3-aminosulfonylphenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea (1.47 g, 59 mmol) in 150 mL of acetone was added 2.46 mL of aq. NaOH solution (1.45 M). The mixture was stirred for 16 hours at room temperature and the solvent was evaporated. The residue was recrystallized from acetone and dichloromethane to give the desired product (1.41 g, 91%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 2H), 8.01 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.05 (d, 1H)

Examples 3 & 4**Preparation of N-[4-chloro-3-(N'',N''-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyphenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea and N-(2-bromophenyl)-N'-[4-chloro-3-(N'',N''-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyphenyl] urea****N,N-dimethyl-6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide**

To a mixture of 2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide (300 mg, 1.02 mmol) and sodium hydride (122 mg, 3.06 mmol) in 10 mL of N,N-dimethylformamide, was added iodomethane (0.64 mL, 10.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The resulting mixture was acidified with 1N aq. HCl, then extracted with ethyl acetate. The solvent was concentrated to give the crude material. Column chromatography

on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane/acetic acid (50/49/1, v/v/v), gave the desired product (140 mg, 49%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.05 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.87 (s, 6H).

N,N-Dimethyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide.

- 5 To a solution of N,N-dimethyl-6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide (140 mg, 0.50 mmol) in ethyl acetate, was added 10% Pd/C (50 mg). The mixture was flushed with hydrogen, then stirred under a hydrogen atmosphere at balloon pressure for 1.5 hours at room temperature. The mixture was filtered through celite and the celite was washed with methanol. The solvent was evaporated to give the desired product (100 mg, 80%). ¹H NMR
- 10 (DMSO-d₆): δ 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.82 (s, 6H).

N-[4-Chloro-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyphenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea.

- A solution of N,N-dimethyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (80 mg, 0.32 mmol) and 2,3-dichlorophenylisocyanate (50 μL, 0.38 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (20/80, v/v), followed by recrystallization from ethyl acetate and hexane, gave the desired product (63 mg, 45%). ¹H
- 15 NMR (DMSO-d₆): δ 10.51 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 2.87 (s, 6H).
- 20

N-(2-Bromophenyl)-N'-[4-chloro-3-(N",N"-dimethylaminosulfonyl)-2-hydroxyphenyl] urea.

- 25 A solution of N,N-dimethyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxy benzenesulfonamide (80 mg, 0.32 mmol) and 2-bromophenylisocyanate (47 μL, 0.38 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (20/80, v/v), followed by
- 30 recrystallization from ethyl acetate and hexane, gave the desired product (88 mg, 62%). EI-MS (m/z) 446.2, 448.3, 450.3 (M).

27/11

Examples 5 & 6**Preparation of N-[4-chloro-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)phenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea and N-(2-bromophenyl)-N'-[4-chloro-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)phenyl] urea****5 N-Methyl-2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide.**

To a mixture of 2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide (300 mg, 1.02 mmol) and sodium hydride (53 mg, 1.32 mmol) in 10 mL of N,N-dimethylformamide, iodomethane (70 μ L, 1.12 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 66 hours. The mixture was acidified with 1N aq. HCl, then extracted with ethyl acetate. The solvent
10 was concentrated to give the crude material. Column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane/acetic acid (50/49/1, v/v/v), gave the desired product (185 mg, 59%). EI-MS (m/z) 307.3, 309.3 (M).

N-Methyl-6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide.

15 A solution of N-methyl-2-acetyl-6-chloro-3-nitrobenzenesulfonamide (170 mg, 0.55 mmol), 0.5 mL of chlorotrimethylsilane and 3 drops of fuming sulfuric acid in ethanol was heated to reflux for 20 hours. The solvent was evaporated. The residue was diluted with
ethyl acetate and washed with water. The organic layer was then dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the desired product (160 mg, >100%). EI-MS (m/z) 265.2, 267.2 (M).

20

N-Methyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide.

To a solution of N-methyl-6-chloro-2-hydroxy-3-nitrobenzenesulfonamide (140 mg, 0.53 mmol) in ethyl acetate, was added 10% Pd/C (60 mg). The mixture was flushed with argon, then stirred under a hydrogen atmosphere at balloon pressure for 1.5 hours at room
25 temperature. The mixture was filtered through celite and the celite was washed with methanol. The solvent was evaporated to give the desired product (160 mg, >100%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.95 (bs, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 2.48 (d, 3H).

N-[4-chloro-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)phenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea

30 A solution of N-methyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (70 mg, 0.29 mmol) and 2,3-dichlorophenylisocyanate (57 μ L, 0.44 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 66 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (30/70, v/v), gave the
35 desired product (60 mg, 49%, three steps). EI-MS (m/z) 422.3, 424.3, 426.3 (M).

23 #18

N'-(2-bromophenyl)-N'-[4-chloro-2-hydroxy-3-(N"-methylaminosulfonyl)phenyl] urea

A solution of N-methyl-3-amino-6-chloro-2-hydroxybenzenesulfonamide (70 mg, 0.29 mmol) and 2-bromophenylisocyanate (55 μ L, 0.44 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 66 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water to give the crude material. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (30/70, v/v), gave the desired product (85 mg, 67%, three steps). EI-MS (m/z) 432.2, 434.2, 436.3 (M⁺).

Using analogous methods to those indicated in examples 5 and 6 the following additional compounds were prepared:

Example 7**N-[4-chloro-2-hydroxy-3-[N"-(2-methoxyethyl)sulfonyl]phenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea**

The procedure outlined in examples 5 and 6 was followed to give N-[4-chloro-2-hydroxy-3-[N"-(2-methoxyethyl)sulfonyl]phenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea; Element Analysis Theory: C 41.00%, H 3.44%, N 8.96%, Found: C 40.77%, H 3.28%, N 8.83%.

Example 8**1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea**

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea was prepared. LCMS (m/z) 411 (M⁺).

Example 9**1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-urea**

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-urea was prepared. LCMS 412 (m/z) (M⁺).

29

Example 10**Standard procedure for the synthesis of alkyl-substituted phenolic ureas** **Synthesis of 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-propyl-phenyl)-urea****5 2-allyloxy-4-cyanonitrobenzene.**

To a solution of 2-nitro-5-cyanophenol(1.03g, 6.29 mmol) in dry DMF (10mL) was added cesium carbonate(2.19g, 6.71mmol), and the reaction was stirred at 25 °C for 16h under Ar. The reaction was diluted with EtOAc, washed with satd NaHCO₃, dried MgSO₄, and concentrated to give the title compound(1.21 g, 95%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.97 Hz) 6.04 (m, 1H), 5.51 (dd, 1H, J=17.11 Hz, 1.20 Hz), 5.41 (dd, 1H, J = 9.42 Hz, 1.16 Hz), 4.74 (d, 2H, J = 6.58 Hz).

2-allyloxy-4-cyanoaniline.

To a solution of aniline (9.60 mmol) in ethanol (100 mL) was added SnCl₂ (28.85 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 4 h. The reaction mixture was poured into ice, pH was adjusted to 7 with sodium bicarbonate, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated. Flash chromatography (2% MeOH/CH₂Cl₂) afforded 2-allyloxy-4-cyanonitrobenzene (96%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.12 (d, 1H, J = 8.05 Hz), 6.98 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.12 Hz), 6.05 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 4.59 (d, 2H, J = 6.13 Hz), 4.31 (bs, 2H); EI-MS m/z 175(M+H)⁺.

4-cyano-2-hydroxy-3-(2-propene)aniline

2-allyloxy-4-cyanoaniline(1.49 g, 8.55 mmol) was dissolved in dimethylaniline(15 mL). The solution was heated under Ar at 175 °C for 3 h. The solution was cooled and then purified directly on silica gel (70% Hexane/30%EtOAc) to give the title compound(1.33 g, 89%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.12 (d, 1H, J = 8.10 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 8.19 Hz) 6.01 (m, 1H), 5.28 (m, 3H) 4.24 (bs, 2H) 3.63 (d, 2H, J = 6.08 Hz); EI-MS m/z 173(M-H)⁻.

4-cyano-2-hydroxy-3-propylaniline.

30 A solution of 4-cyano-2-hydroxy-3-(2-propene)aniline(0.60 g, 3.44 mmol) in ethyl acetate(25 mL) was flushed with Ar. 10% Pd/C(0.25 g) was added, the mixture was flushed with H₂, and then allowed to stir under hydrogen (balloon pressure) at 25 °C for 14 h. The

30 4/30

reaction was filtered through celite and concentrated to give the title compound (0.579 g, 95%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.11 (d, 1H, $J = 8.30$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 8.35$ Hz), 2.77 (t, 2H, $J = 7.64$ Hz), 1.66 (m, 2H), 1.04 (t, 2H, $J = 7.44$ Hz); EI-MS m/z 174.8 (M-H^-).

5 **1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-propyl-phenyl)-urea.**

A solution of 4-cyano-2-hydroxy-3-propylaniline (52.4 mg, 0.297 mmol) in DMF (0.40 mL) was treated with 2-bromophenyl isocyanate (0.297 mmol) for 14 h at 25 °C. The product was purified by dilution with methylene chloride and precipitation with hexanes.

Filtering afforded the title compound (72 mg, 65%), mp 174-175 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.55$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 6.89$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 7.97$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 8.36$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 8.53$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 7.92$ Hz), 2.81 (t, 2H, $J = 7.41$ Hz), 1.58 (q, 2H, $J = 7.53$ Hz), 0.95 (t, 3H, $J = 7.26$ Hz); EI-MS m/z 372 (M-H^-). Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$) C, H, N: calcd, 52.06, 4.63, 10.71; found, 51.71, 4.35, 10.37.

15

Example 11

1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-propyl)-phenyl)-urea

The standard procedure outlined in example 10 was followed to give 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl)-urea. LCMS (m/z) 389 (M^+).

20

Example 12

1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl)-urea

The standard procedure outlined in example 10 was followed to give 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl)-urea. LCMS (m/z) 403 (M^+).

25

Example 13

1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-isobutyl-phenyl)-urea

The standard procedure outlined in example 10 was followed to give 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl)-urea. LCMS (m/z) 389 (M^+).

30

Example 14

1-(3-Bromo-4-cyano-2-hydroxy-phenyl)-3-(2-bromo-phenyl)-urea

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, 1-(3-Bromo-4-cyano-2-hydroxy-phenyl)-3-(2-bromo-phenyl)-urea was prepared. LCMS (m/z) 413 (M^+).

31 ~~1/31~~**Example 15****1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfinyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea**

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfinyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea was prepared. LCMS 395 (m/z) (M^+).

5

Example 16**{6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-phenyl}-methanesulfonamide**

Using the procedure outlined in examples 5 and 6, {6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-phenyl}-methane sulfonamide was prepared. LCMS (m/z) 426

10 (M^+).**Example 17****3-[3-(2-Bromo-phenyl)-ureido]-6-chloro-2-hydroxy-benzamide**

The standard procedure outlined in example 18 was followed to give 3-[3-(2-Bromo-phenyl)-ureido]-6-chloro-2-hydroxy-benzamide. LCMS (m/z) 385 (M^+).

15

Example 18**Standard procedure for the synthesis of 3-amido phenols. Synthesis of 6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-N-phenyl-benzamide****20 2,6-dichloro-3-nitro-N-phenyl-benzamide:**

To a solution of 2,6-dichloro-3-nitrobenzoic acid (499 mg, 2.11 mmol) in methylene chloride (8 ml) at 0 °C was added oxalyl chloride (0.32 ml, 3.67 mmol) and a drop of DMF. The reaction was stirred until bubbling ceased and then was warmed to room temperature and concentrated. The crude reaction mixture was taken up in DMF (5 ml) and chilled to 0

25 °C. Triethylamine (0.32 ml, 2.30 mmol) was added followed by aniline (0.21 ml, 2.30 mmol). The reaction was warmed to room temperature and stirred for 14 h. The reaction was diluted with water, extracted with ethyl acetate, dried $MgSO_4$, and concentrated. Flash chromatography (70% Hexane/30% EtOAc) on silica gel gave the title compound (406 mg, 62%). 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 10.91 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=8.0$) 7.80 (d, 1H, $J=8.0$) 7.79

30 (d, 2H, $J=8.0$) 7.41 (t, 2H) 7.28 (t, 1H); EI-MS m/z 309($M+H$) $^+$.

6-chloro-2-hydroxy-3-nitro-N-phenylbenzamide:

To a solution of 2,6-dichloro-3-nitro-N-phenyl-benzamide (950 mg, 3.05 mmol) in DMSO (20 ml) was added KOAc (892 mg, 9.09 mmol) and 18-Crown-6 (2.42 g, 9.15

32 1/38

- mmol). The reaction was stirred at 101°C for 23 h. After cooling to room temperature, 10% NaOH was added and the reaction was allowed to stir for 1 h and acidified to pH 1 with 6 N HCl. The reaction was diluted with water, extracted with ethyl acetate, dried MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (70% Hexane/30% EtOAc/0.1% HOAc) on silica gel gave the title compound (392 mg, 44%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.13 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.5), 7.71 (d, 2H, J=8.5), 7.36 (t, 2H), 7.25 (d, 2H, J=8.4), 7.12 (t, 1H); EI-MS *m/z* 291(M+H)⁺.

3-amino-6-chloro-2-hydroxy-*N*-phenylbenzamide:

- 10 The procedure outline in example 10 was followed using 6-chloro-2-hydroxy-3-nitro-*N*-phenylbenzamide to afford the title compound (94 mg, 86%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.35 (bs, 1H), 7.74 (d, 2H, J=8.5), 7.31 (t, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.73 (d, 1H, J=8.5), 6.66 (d, 2H, J=8.5); EI-MS *m/z* 263(M+H)⁺.

- 15 **6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-*N*-phenyl-benzamide.**

A solution of 3-amino-6-chloro-2-hydroxy-*N*-phenylbenzamide (91.0 mg, 0.346 mmol) in DMF (1.5 ml) was treated with 2,3-dichlorophenyl isocyanate (0.046 ml, 0.348 mmol) for 14 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated.

- 20 The product was purified by recrystallization using methylene chloride and hexane. Filtering afforded the title compound (63.2 mg, 42 %), mp 244-245 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.53 (bs, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.95 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.75 (d, 2H, J=7.87 Hz), 7.32 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.00 (d, 1H, J=8.75); EI-MS *m/z* 448 (M+H)⁺. Anal. (C₂₀H₁₄N₃O₃Cl₃) C, H, N: calcd, 53.30, 3.13, 9.32; found, 52.94, 2.85, 9.11.

Example 19

1-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-phenyl]-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea

- 30 The standard procedure outlined in example 18 was followed to give 1-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-phenyl]-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea. LCMS (*m/z*) 445 (M⁺).

1/35
33**Example 20****6-Chloro-3-(3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzenesulfonamide**

- 5 The following is the standard procedure for the synthesis of dianilino squarates. To a solution of 3-anilino-4-ethoxy-1,2-cyclobut-3-enedione (0.11g, 0.5 mmol) in toluene (1 mL) was added 3-Amino-6-chloro-2-hydroxy-benzenesulfonamide (0.11g, 0.5 mmol) and the reaction mixture heated at 110°C. After 24 hrs, the reaction was concentrated and the crude residue purified by titration from acetone/hexanes to give 40 mg (20%) of 6-Chloro-3-(3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzenesulfonamide as a tan solid. LCMS (m/z) 394 (M⁺).
- 10

Example 21**3-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzonitrile**

- 15 The standard procedure outlined in example 20 was followed to give 3-(3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzonitrile as a tan solid. LCMS (m/z) 306 (M⁺).

Example 22

20 **3-(3-Fluoro-2-hydroxy-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione**

The standard procedure outlined in example 20 was followed to give 3-(3-Fluoro-2-hydroxy-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione as a tan solid. LCMS (m/z) 299 (M⁺).

25 **Example 23**

4-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-3-hydroxy-benzonitrile

The standard procedure outlined in example 20 was followed to give 4-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-3-hydroxy-benzonitrile as a tan solid. LCMS (m/z) 306 (M⁺).

30

Example 24**3-(2-Hydroxy-4-nitro-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione**

The standard procedure outlined in example 20 was followed to give 3-(2-Hydroxy-4-nitro-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione as a tan solid. LCMS (m/z)

- 35 326 (M⁺).

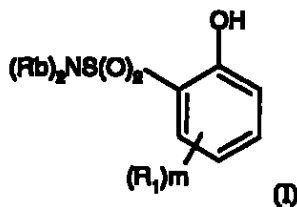
34 1/34

All publications, including but not limited to patents and patent applications cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference as though fully set forth.

What is claimed is:

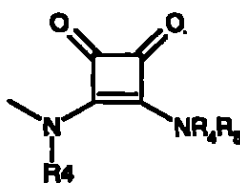
1. A method of increasing the metabolic stability and/or half life of a phenol-containing compound by placing a sulfone or sulfonamide substituent ortho to the phenol.
- 5 2. A method according to claim 1 wherein the sulfone or sulfonamide moiety has a structure $(R_b)_2NS(O)_2$ wherein:
 R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C₁₋₅alkyl, aryl, arylC₁₋₄alkyl, aryl C₂₋₄alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C₁₋₅ alkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄alkyl, heteroarylC₂₋₄ alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, and a
 10 heterocyclic C₂₋₄alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro, halosubstituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkyl, amino, mono or di-C₁₋₄ alkyl substituted amine, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxy, $NR_6C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$, or the two R_b
 15 substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and SO_2 , which substituents can be optionally unsaturated;
 R_a is selected from a group consisting of alkyl, aryl, arylC₁₋₄alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, $COOR_a$, and a heterocyclic C₁₋₄alkyl moiety, all of which moieties
 20 may be optionally substituted;
 m 's 0, or an integer having a value of 1 or 2; and
 R_6 and R_7 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkyl aryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; R_6 and R_7 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an
 25 additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted.
3. A method according to claim 1 wherein the phenol-containing compound is represented by formula (I):

36 #36



wherein:

- R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C1-5 alkyl, aryl, aryl C1-4 alkyl, aryl C2-4 alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C1-5 alkyl, heteroaryl, heteroaryl C1-4 alkyl, heteroaryl C2-4 alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C1-4 alkyl, and a heterocyclic C2-4 alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro, halosubstituted C1-4 alkyl, C1-4 alkyl, amino, mono or di-C1-4 alkyl substituted amines, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxy, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$; or the two R_b substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and SO_2 , which substituents can be optionally unsaturated;
- R_1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, C1-10 alkyl, halosubstituted C1-10 alkyl, C2-10 alkenyl, C1-10 alkoxy, halosubstituted C1-10 alkoxy, azide, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_9)_q S(O)_tR_4$, hydroxy, hydroxy substituted C1-4 alkyl, aryl, aryl C1-4 alkyl, aryl C2-10 alkenyl, aryloxy, aryl C1-4 alkyloxy, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heteroaryl C2-10 alkenyl, heteroaryl C1-4 alkyloxy, heterocyclic, heterocyclic C1-4 alkyl, heterocyclic C1-4 alkyloxy, heterocyclic C2-10 alkenyl, $NR_4C(O)NR_4R_5$, $NR_4C(S)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_q NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_q C(O)NR_4R_5$, C2-10 alkenyl $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_q C(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_9)_q C(O)R_{11}$, C2-10 alkenyl $C(O)R_{11}$, C2-10 alkenyl $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_9)_q C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_9)_q OC(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_q NR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_q C(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_q NR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_9)_q NHS(O)_2R_{13}$, $(CR_8R_9)_q S(O)_2NR_4R_5$, and

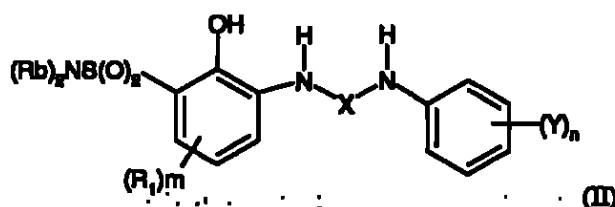


37/37

- or two R₁ moieties together may form O-(CH₂)_rO or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring, and wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyclic moieties may be optionally substituted;
- R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl; or R₄ and R₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which may optionally comprise an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;
- 10 R₆ and R₇ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkylaryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; or R₆ and R₇ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted;
- 15 R₈ is selected from the group consisting of alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, COOR₈, and a heterocyclic C₁₋₄ alkyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted;
- R₈ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
- R₉ is hydrogen or a C₁₋₄ alkyl;
- 20 R₁₀ is C₁₋₁₀ alkyl C(O)₂R₈;
- R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heterocyclic, and optionally substituted heterocyclic C₁₋₄ alkyl;
- 25 R₁₃ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl;
- m is an integer having a value of 0 to 4;
- m' is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
- q is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
- 30 s is an integer having a value of 1 to 3; and
- t is 0, or an integer having a value of 1 or 2.

30

4. A method according to claim 1 wherein the phenol-containing compound has a half life of 2 hours or above.
5. A method according to claim 1 wherein the phenol-containing compound has a clearance value Cl_{int} of one or below.
6. A method according to claim 1 wherein the phenol-containing compound has a pK_a of 8.5 or below.
- 10 7. A method according to claim 2 wherein the compound has a structure according to (II):



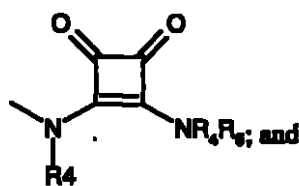
wherein:

- 15 R_b is independently selected from the group consisting of hydrogen, NR_6R_7 , OH, OR_a , C_{1-5} alkyl, aryl, aryl C_{1-4} alkyl, aryl C_{2-4} alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl C_{1-5} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-4} alkyl, heteroaryl C_{2-4} alkenyl, heterocyclic, heterocyclic C_{1-4} alkyl, and a heterocyclic C_{2-4} alkenyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted one to three times independently by a substituent selected from the group consisting of halogen, nitro, halosubstituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, amino, mono or di- C_{1-4} alkyl substituted amine, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hydroxy, $NR_6C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, and $NHS(O)_2R_a$; or the two R_b substituents can join to form a 3-10 membered ring, optionally substituted and containing, in addition to carbon, independently, 1 to 3 substituents selected from the group consisting of NR_a , O, S, SO, and
- 20 SO_2 , which substituents can be optionally unsaturated;
- 25 R_a is selected from a group consisting of alkyl, aryl, aryl C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-4} alkyl, heterocyclic, $COOR_a$, and a heterocyclic C_{1-4} alkyl moiety, all of which moieties may be optionally substituted;
- m is an integer having a value of 0 to 3;

- m' is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
 n is an integer having a value of 0 to 5;
 q is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
 t is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
 5 s is an integer having a value of 1 to 3;
 R₁ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₀ alkyl, halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, azide, S(O)_tR₄, (CR_gR_g)_q S(O)_tR₄, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, aryl C₂₋₁₀ alkenyl, aryloxy, aryl C₁₋₄ alkyloxy, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, heterocyclic C₁₋₄alkyloxy, heterocyclic C₂₋₁₀ alkenyl, (CR_gR_g)_q NR₄R₅, (CR_gR_g)_q C(O)NR₄R₅, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)NR₄R₅, (CR_gR_g)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R_g, (CR_gR_g)_q C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)OR₁₁, (CR_gR_g)_q C(O)OR₁₁, (CR_gR_g)_q OC(O)R₁₁, (CR_gR_g)_q NR₄C(O)R₁₁,
 10 (CR_gR_g)_q C(NR₄)NR₄R₅, (CR_gR_g)_q NR₄C(NR₅)R₁₁, (CR_gR_g)_q NHS(O)₂R₁₃, and (CR_gR_g)_q S(O)₂NR₄R₅; or two R₁ moieties together may form O-(CH₂)_sO or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring, wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyclic moieties may be optionally substituted;
 R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, and heterocyclic C₁₋₄ alkyl; or R₄ and R₅ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which may optionally comprise an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;
 20 R₆ and R₇ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkyl aryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; R₆ and R₇ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted;
 25 R₆ and R₇ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, aryl, alkyl aryl, and alkyl C₁₋₄ heteroalkyl; R₆ and R₇ together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring may optionally contain an additional heteroatom is selected from oxygen, nitrogen or sulfur, and which ring may be optionally substituted;
 30 Y is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, azide, (CR_gR_g)_q S(O)_tR_g, (CR_gR_g)_q OR_g, hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₄alkyl, aryl, aryl C₁₋

40 4/10

- 4 alkyl, aryloxy, aryl C₁₋₄ alkyloxy, aryl C₂₋₁₀ alkanyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy, heteroaryl C₂₋₁₀ alkanyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄ alkyl, heterocyclic C₂₋₁₀ alkanyl, (CR_gR_g)_qNR₄R₅, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)NR₄R₅, (CR_gR_g)_qC(O)NR₄R₅, (CR_gR_g)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR_gR_g)_qC(O)R₁₁, C₂₋₁₀ alkenyl C(O)R₁₁, (CR_gR_g)_qC(O)OR₁₁,
 5 C₂₋₁₀ alkanyl C(O)OR₁₁, (CR_gR_g)_qOC(O)R₁₁, (CR_gR_g)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR_gR_g)_qNHS(O)₂R₁₃, (CR_gR_g)_qS(O)₂NR₄R₅, (CR_gR_g)_qC(NR₄)NR₄R₅, and (CR_gR_g)_qNR₄C(NR₅)R₁₁; or two Y moieties together may form O-(CH₂)₅-O or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl groups may be optionally substituted;
 10 R_g is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
 R_g is hydrogen or a C₁₋₄ alkyl;
 R₁₀ is C₁₋₁₀ alkyl C(O)₂R₈;
 R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted
 15 heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄ alkyl, optionally substituted heterocyclic, and optionally substituted heterocyclic C₁₋₄ alkyl;
 R₁₃ is selected from the group consisting of C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₄ alkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄ alkyl, and

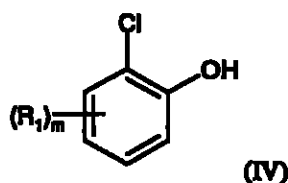


- 20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A method according to claim 7 wherein the compound is selected from the group consisting of:
 N-(2-Hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2-bromophenyl) urea;
 25 N-(2-Hydroxy-3-aminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;
 N-[2-Hydroxy-3-(N'',N''-dimethyl)-aminosulfonyl-4-chlorophenyl]-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;
 N-(2-Hydroxy-3-N'',N''-dimethylaminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2-bromophenyl) urea;
 N-(2-Hydroxy-3-N''-methylaminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2-bromophenyl) urea;
 30 N-(2-Hydroxy-3-N''-methylaminosulfonyl-4-chlorophenyl)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;

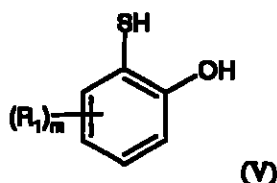
- N-[4-chloro-2-hydroxy-3-[N^o-(2-methoxyethyl)aminosulfonyl]phenyl]-N^o-(2,3-dichlorophenyl) urea;
 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;
 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-urea;
 5 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-propyl-phenyl)-urea;
 1-(2-Bromo-phenyl)-3-[4-cyano-2-hydroxy-3-(1-methyl-butyl)-phenyl]-urea;
 1-(2-Bromo-phenyl)-3-(4-cyano-2-hydroxy-3-isobutyl-phenyl)-urea;
 1-(3-Bromo-4-cyano-2-hydroxy-phenyl)-3-(2-bromo-phenyl)-urea;
 1-(4-Chloro-2-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenyl)-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;
 10 (6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-phenyl)-methanesulfonamide;
 3-[3-(2-Bromo-phenyl)-ureido]-6-chloro-2-hydroxy-benzamide;
 6-Chloro-3-[3-(2,3-dichloro-phenyl)-ureido]-2-hydroxy-N-phenyl-benzamide;
 1-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(1-morpholin-4-yl-methanoyl)-phenyl]-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;
 15 6-Chloro-3-(3,4-dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzenesulfonamide;
 3-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzonitrile;
 3-(3-Fluoro-2-hydroxy-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione;
 4-(3,4-Dioxo-2-phenylamino-cyclobut-1-enylamino)-3-hydroxy-benzonitrile; and
 20 3-(2-Hydroxy-4-nitro-phenylamino)-4-phenylamino-cyclobut-3-ene-1,2-dione.

9. A method of synthesizing a phenol-containing compound according to claim 3 comprising the steps of converting an aryl chloride according to formula (IV)

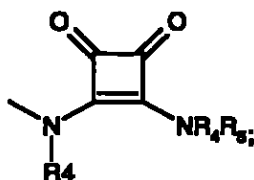


25

to a thiol according to formula (V):



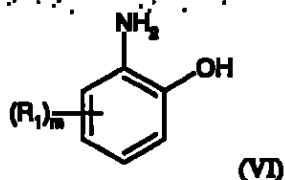
- wherein R_1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, $S(O)_t R_4$, $(CR_g R_g)_q S(O)_t R_4$, hydroxy substituted C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl alkyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, $C(O)NR_4 R_5$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $NR_4 C(O)NR_4 R_5$, $NR_4 C(S)NR_4 R_5$, $(CR_g R_g)_q C(O)NR_4 R_5$, $(CR_g R_g)_q C(O)NR_4 R_{10}$, $S(O)_3 R_8$, $(CR_g R_g)_q$
- 5 $C(O)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q C(O)OR_{11}$, $(CR_g R_g)_q OC(O)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q NR_4 C(O)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q C(NR_4)NR_4 R_5$, $(CR_g R_g)_q NR_4 C(NR_5)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q NHS(O)_2 R_{13}$, $(CR_g R_g)_q S(O)_2 NR_4 R_5$, and



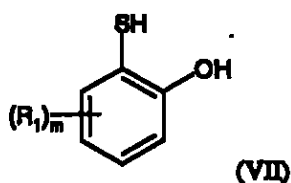
and

- 10 m is an integer from 1 to 4.

10. A method of synthesizing a phenol-containing compound according to claim 3 comprising the step of converting an aniline according to formula (VI)



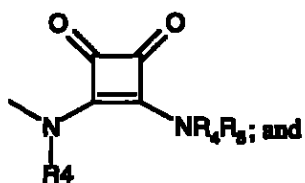
- 15 to a thiol according to formula (VII)



- wherein R_1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, nitro, cyano, $S(O)_t R_4$, $(CR_g R_g)_q S(O)_t R_4$, hydroxy substituted C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl
- 20 alkyl, heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl, $C(O)NR_4 R_5$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $NR_4 C(O)NR_4 R_5$, $NR_4 C(S)NR_4 R_5$, $(CR_g R_g)_q C(O)NR_4 R_5$, $(CR_g R_g)_q C(O)NR_4 R_{10}$, $S(O)_3 R_8$, $(CR_g R_g)_q$ $C(O)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q C(O)OR_{11}$, $(CR_g R_g)_q OC(O)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q NR_4 C(O)R_{11}$,

43 #13

$(CR_8R_8)_q C(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_q NR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_q NHS(O)_2R_{13}$,
 $(CR_8R_8)_q S(O)_2NR_4R_5$, and



m is an integer from 1 to 4.

5

02/079122

MÉTODOS PARA SINTETIZAR COMPUESTOS QUE CONTIENEN FENOL

CAMPO DEL INVENTO

- 5 Este invento se relaciona con un método para colocar un grupo sulfona o sulfonamida en la posición orto de un fenol en una sustancia farmacológica con el fin de aumentar la estabilidad metabólica y la vida media del compuesto, y al mismo tiempo mantener la acidez del fenol.

10

FUNDAMENTO DEL INVENTO

- Los fenoles a menudo son encontrados como farmacóforos importantes para un número de receptores diana, tales como receptores de interleucina- 8, opiodes, de dopamina, seritonina, COX1, COX2, adrenérgicos y de estrógeno. También son encontrados en un número de inhibidores enzimáticos tales como betalactamasas y topoisomerasas. Sin embargo la utilidad de los fármacos que contienen fenoles es a menudo limitada por las vidas medias cortas de estos compuestos debido al metabolismo conjugativo vía glucuronidación y/o sulfatación del fenol (ver Mulder, G.J. y Merman, J.H. Conjugative Reactions in Drug Transformation editado por A. Aito (Ámsterdam: Elsevier-North Holland), pp 389- 397, 1978 ver también Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design y Drug Actino, p 327- 333, 1992). La morfina, por ejemplo, la cual contiene un fenol, tiene una vida media corta y alta depuración de primer paso el cual limita ésta a administración intravenosa. El principal metabolito de fármacos que contienen fenol, tales como la morfina, acetaminofén y albuterol, es la glucuronidación o sulfatación del fenol (PDR).

- Ha habido algunos estudios que comparan las velocidades de glucuronidación y sulfatación in vivo e in vitro de varios fenoles sustituidos (E. Holmes *Xenobiotica*, 1995, 25(12), 1269- 1281 y A. Timellini *Xenobiotica*, 1991, 21(2), 171- 177). Sin embargo, estos estudios específicamente no mencionan sulfonaminas o sulfonas, ni explican porqué tales grupos funcionales serían tan efectivos para bloquear la glucuronidación. Los datos

45 1/45

presentados en el documento escrito por A. Temellini sobre la relación de actividad estructural de la sulfotransferasa y glucuronidasa de hígado humano sugieren que al parecer sustituyentes extremadamente voluminosos en la posición orto al fenol tal como t- butilo, inhiben la glucuronidación pero parece ser que también un grupo removedor de electrones, como el nitro, incrementa las velocidades de glucuronidación. Esto indicaría que sustitutos voluminosos de alquilo tales como t- butilo serían efectivos para disminuir las velocidades de glucuronidación, pero las sulfonamidas o sulfonas no serían tan efectivas puesto que estos grupos son grupos más removedores de electrones.

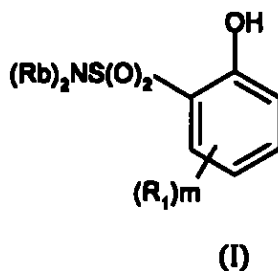
10

RESUMEN DEL INVENTO

15

Este invento se relaciona con el método para colocar un grupo sulfona o sulfonamida en posición orto sobre un fenol en una sustancia farmacológica con el objeto de aumentar la estabilidad metabólica y la vida media del compuesto, mientras se mantiene la acidez del fenol.

Los compuestos de la fórmula (I) útiles en el presente invento son representados por la estructura:



20 en donde:

R_b es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_8 , C_1-5 alquilo, arilo, aril- C_1-4 alquilo, aril- C_2-4 alquenilo, cicloalquilo, cicloalquil- C_1-5 alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_1-4 alquilo, heteroaril- C_2-4 alquenilo, heterociclo, C_1-4 alquilo heterocíclico, y una fracción de C_2-4 alquenilo heterocíclico, todas estas fracciones pueden opcionalmente ser sustituidas entre una y tres veces independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consta de halógeno, nitro, C_1-4 alquilo

Ht

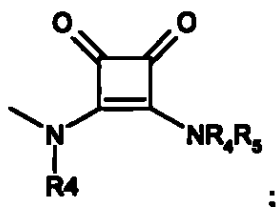
halo- sustituido, C₁- 4 alquilo, amino, amina mono o - di- C₁- 4 alquilo- sustituida, OR_a, C(O)R_a, NR_aC(O)OR_a, OC(O)NR₆R₇, hidroxilo, NR₉C(O)R_a, S(O)_mR_a, C(O)NR₆R₇, C(O)OH, C(O)OR_a, S(O)₂NR₆R₇, y NHS(O)₂R_a; o los dos sustituyentes de R_b pueden unirse para formar un anillo de 3- 10 miembros, opcionalmente sustituido y

5 que contiene además de carbono, independientemente, 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de NR_a, O, S, SO, y SO₂, tales sustituyentes pueden opcionalmente ser no saturados;

R₁ es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C₁- 10 alquilo, C₁- 10 alquilo halo- sustituido, C₂- 10 alquenilo, C₁- 10 alcóxido, C₁- 10 alcóxido halo- sustituido, azida, S(O)_tR₄, (CR₈R₈)_q S(O)_tR₄, hidroxilo, C₁- 4 alquilo hidroxilo- sustituido, arilo, aril- C₁- 4 alquilo, aril- C₂- 10 alquenilo, ariloxilo, aril- C₁- 4 alquiloxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril- C₂- 10 alquenilo, heteroaril- C₁- 4 alquiloxilo, heterociclo, C₁- 4 alquilo heterocíclico, C₁- 4 alquiloxilo heterocíclico, C₂- 10 alquenilo heterocíclico, NR₄C(O)NR₄R₅, NR₄C(S)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅, C₂- 10 alquenilo C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁, C₂- 10 alquenilo C(O)R₁₁, C₂- 10 alquenilo C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q OC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q C(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q NR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_q NHS(O)₂R₁₃, (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅, y

15

20



o dos fracciones de R₁ juntas pueden formar O- (CH₂)₅O, o un anillo de 5 a 6 miembros saturados o no saturados, en donde las fracciones de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclo pueden opcionalmente ser substituidas;

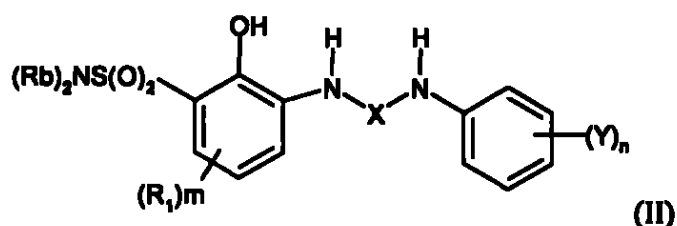
- R₄ y R₅ son independientemente seleccionadas del grupo que consta de hidrógeno, C₁-4 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril- C₁-4 alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril- C₁-4 alquilo opcionalmente sustituido, heterociclo, y C₁-4 alquilo heterocíclico; o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros el cual puede opcionalmente comprender un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre;
- R₆ y R₇ son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C₁-4 alquilo, heteroarilo, arilo, alquilarilo, y alquilo C₁-4 heteroalquilo; o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros el cual puede opcionalmente contener un heteroátomo adicional el cual puede opcionalmente contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, y tal anillo puede opcionalmente ser sustituido;
- R_a es seleccionado del grupo que consta de alquilo, arilo, aril- C₁-4 alquilo, heteroarilo, heteroaril- C₁-4 alquilo, heterociclo, COOR_a, y una fracción de C₁-4 alquilo heterocíclico, todas estas fracciones pueden opcionalmente ser sustituidas;
- R₈ es hidrógeno o C₁-4 alquilo;
- R₉ es hidrógeno o un C₁-4 alquilo;
- R₁₀ es C₁-10 alquilo C(O)₂R₈;
- R₁₁ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, C₁-4 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril- C₁-4 alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril- C₁-4 alquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, y C₁-4 alquilo heterocíclico opcionalmente sustituido;
- R₁₃ es seleccionado del grupo que consta de C₁-4 alquilo, arilo, aril- C₁-4 alquilo, heteroarilo, heteroaril- C₁-4 alquilo, heterociclo, y C₁-4 alquilo heterocíclico;
- m es un entero con un valor de 0 a 4;
- m' es 0, o un entero con un valor de 1 o 2;

q es 0, o un entero con un valor de 1 a 10;

s es un entero con un valor de 1 a 3

t es 0, o un entero con un valor de 1 o 2.

5 Compuestos preferidos del presente invento son de la fórmula (II):



en donde:

R_b es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, NR₆R₇, OH, OR_a,

10 C₁-5alquilo, arilo, aril- C₁-4alquilo, aril- C₂-4alquenilo, cicloalquilo, cicloalquil- C₁-5alquilo, heteroarilo, heteroaril- C₁-4alquilo, heteroaril- C₂-4alquenilo, heterociclo, heterociclo C₁-4alquilo, y una fracción de C₂-4alquenilo heterocíclico, todas estas fracciones pueden opcionalmente ser substituidas entre una y tres veces independientemente por un

15 substituyente seleccionado del grupo que consta de halógeno, nitró, C₁-4alquilo halo-substituido, C₁-4alquilo, amino, amina - mono o - di- C₁-4alquilo substituida, OR_a, C(O)R_a, NR_aC(O)OR_a, OC(O)NR₆R₇, hidroxilo, NR₉C(O)R_a, S(O)_mR_a, C(O)NR₆R₇, C(O)OH, C(O)OR_a, S(O)₂NR₆R₇, y NHS(O)₂R_a, o los dos substituyentes de R_b pueden unirse para

formar un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente substituido y que contiene, además de carbono, independientemente, 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consta de NR_a,

20 O, S, SO, y SO₂, tales substituyentes pueden opcionalmente ser no saturados;

R_a es seleccionado del grupo que consta de alquilo, arilo, aril- C₁-4alquilo, heteroarilo, heteroaril- C₁-4alquilo, heterociclo, COOR_a, y una fracción de C₁-4alquilo heterocíclico, todas estas fracciones pueden opcionalmente ser substituidas;

m es un entero con un valor de 0 a 3;

25 m' es 0, o un entero con un valor de 1 o 2;

n es un entero con un valor de 0 a 5;

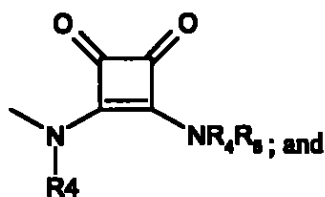
q es 0, o un entero con un valor de 1 a 10;

t es 0, o un entero con un valor de 1 o 2;

s es un entero con un valor de 1 a 3;

- 5** **R₁** es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C₁- 10 alquilo, C₁- 10 alquilo halo- sustituido, C₂- 10 alquenilo, C₁- 10 alcoxilo, C₁- 10 alcoxilo halo- sustituido, azida, S(O)_tR₄, (CR_gR_g)_q S(O)_tR₄, C₁- 4 alquilo hidroxilo- sustituido, arilo, aril- C₁- 4 alquilo, aril- C₂- 10 alquenilo, ariloxilo, aril- C₁- 4 alquiloxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril- C₂- 10 alquenilo, heteroaril- C₁- 4 alquiloxilo,
- 10** heterociclo, C₁- 4 alquilo heterocíclico, C₁- 4 alquiloxilo heterocíclico, C₂- 10 alquenilo heterocíclico, (CR_gR_g)_q NR₄R₅, (CR_gR_g)_q C(O)NR₄R₅, C₂- 10 alquenilo C(O)NR₄R₅, (CR_gR_g)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R_g, (CR_gR_g)_q C(O)R₁₁, C₂- 10 alquenilo C(O)R₁₁, C₂- 10 alquenilo C(O)OR₁₁, (CR_gR_g)_q C(O)OR₁₁, (CR_gR_g)_q OC(O)R₁₁, (CR_gR_g)_q NR₄C(O)R₁₁, (CR_gR_g)_q C(NR₄)NR₄R₅, (CR_gR_g)_q NR₄C(NR₅)R₁₁, CR_gR_g)_q NHS(O)₂R₁₃, y (CR_gR_g)_q
- 15** S(O)₂NR₄R₅, o dos fracciones de **R₁** juntas pueden formar O- (CH₂)₅O, o un anillo de 5 a 6 miembros saturado o no saturado, en donde las fracciones de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclo pueden ser opcionalmente substituidas;
- R₄** y **R₅** son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C₁- 4 alquilo opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, aril- C₁- 4 alquilo
- 20** opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, heteroaril- C₁- 4 alquilo opcionalmente substituido, heterociclo, y C₁- 4 alquilo heterocíclico; o **R₄** y **R₅** junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros el cual puede opcionalmente comprender un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre;
- R₆** y **R₇** son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C₁- 4 alquilo, heteroarilo, arilo, alquilarilo, y alquil- C₁- 4 heteroalquilo; o **R₆** y **R₇** junto con el
- 25** nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros el cual puede opcionalmente contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, y tal anillo puede opcionalmente ser substituido;

- Y es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C₁- 10 alquilo halo- sustituido, C₁- 10 alquilo, C₂- 10 alquenilo, C₁- 10 alcoxilo, C₁- 10 alcoxilo halo- sustituido, azida, (CR₈R₈)_qS(O)_tR_a, (CR₈R₈)_qOR_a, hidroxilo, C₁- 4alquilo hidroxilo- sustituido, arilo, aril- C₁- 4 alquilo, ariloxilo, aril- C₁- 4 alquiloxilo, aril- C₂- 10 alquenilo,
- 5 heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril- C₁- 4 alquiloxilo, heteroaril- C₂- 10 alquenilo, heterociclo, C₁- 4alquilo heterocíclico, C₂- 10 alquenilo heterocíclico, (CR₈R₈)_qNR₄R₅, C₂- 10 alquenilo C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁, C₂- 10 alqueniloC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₁, C₂- 10alqueniloC(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q
- 10 NHS(O)₂R₁₃, (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅, y (CR₈R₈)_q NR₄C(NR₅)R₁₁; o dos fracciones Y juntas pueden formar O- (CH₂)_s- O, o un anillo saturado o no saturado de 5 a 6 miembros en donde los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos; R₈ es hidrógeno o C₁- 4 alquilo;
- 15 R₉ es hidrógeno o un C₁- 4 alquilo;
- R₁₀ es C₁- 10 alquilo C(O)₂R₈;
- R₁₁ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, C₁- 4 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril- C₁- 4alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril- C₁- 4alquilo opcionalmente sustituido,
- 20 heterociclo opcionalmente sustituido, y C₁- 4alquilo heterocíclico opcionalmente sustituido;
- R₁₃ es seleccionado del grupo que consta de C₁- 4 alquilo, arilo, aril- C₁- 4alquilo, heteroarilo, heteroaril- C₁- 4alquilo, heterociclo, o C₁- 4alquilo heterocíclico; y



X es C=O;

o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo.

- 25 Compuestos ilustrativos de la Fórmula (I) y (II) incluyen, pero no están limitados a:

N- (2- Hidroxil- 3- aminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2- bromofenilo) urea;

N- (2- Hidroxi- 3- aminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2,3- diclorofenil) urea;

N- [2- Hidroxi- 3- (N'',N''- dimetil)- aminosulfonil- 4- clorofenil]- N'- (2,3- diclorofenil)urea;

5 N- (2- Hidroxi- 3- N'',N''- dimetilaminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2- bromofenil)urea;

N- (2- Hidroxi- 3- N''- metilaminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2- bromofenil)urea;

N- (2- Hidroxi- 3- N''- metilaminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2,3- diclorofenil)urea;

N- [4- cloro- 2- hidroxi- 3- [N''- (2- metoxietil)aminosulfonil]fenil]- N'- (2,3- diclorofenil)urea;

10 1- (4- Cloro- 2- hidroxi- 3- metanosulfonil- fenil)- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea;

1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxi- 3- metanosulfonil- fenil)- urea;

1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxi- 3- propil- fenil)- urea;

1- (2- Bromo- fenil)- 3- [4- ciano- 2- hidroxi- 3- (1- metil- butil)- fenil]- urea;

1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxi- 3- isobutil- fenil)- urea;

15 1- (3- Bromo- 4- ciano- 2- hidroxi- fenil)- 3- (2- bromo- fenil)- urea;

1- (4- Cloro- 2- hidroxi- 3- metanosulfonil- fenil)- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea;

{6- Cloro- 3- [3- (2,3- dicloro- fenil)- ureido]- 2- hidroxi- fenil}- metanosulfonamida;

3- [3- (2- Bromo- fenil)- ureido]- 6- cloro- 2- hidroxi- benzamida;

6- Cloro- 3- [3- (2,3- dicloro- fenil)- ureido]- 2- hidroxi- N- fenil- benzamida;

20 1- [4- Cloro- 2- hidroxi- 3- (1- morfolin- 4- il- metanoil)- fenil]- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea;

6- Cloro- 3- (3,4- dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 2- hidroxi- bencenosulfonamida;

3- (3,4- Dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 2- hidroxi- benzonitrilo;

25 3- (3- Fluoro- 2- hidroxi- fenilamino)- 4- fenilamino- ciclobut- 3- eno- 1,2- diona;

4- (3,4- Dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 3- hidroxi- benzonitrilo; y

3- (2- Hidroxi- 4- nitro- fenilamino)- 4- fenilamino- ciclobut- 3- eno- 1,2- diona.

Los compuestos preferidos en el presente invento tienen una vida media de 2 horas o más, más preferiblemente 5 horas o más, aún más preferiblemente 10 horas o más. Los

30 compuestos preferidos del presente invento exhiben un valor de depuración Cl_{int} de uno o

menos, más preferiblemente 0.8 o menos, aún más preferiblemente 0.6 o menos. Los compuestos preferidos del presente invento mantienen la acidez de la fracción fenólica, exhibiendo un pKa de 8.5 o menos, más preferiblemente un pKa de 8.0 o menos, aún más preferiblemente 7.0 o menos.

5

RESULTADOS EXPERIMENTALES

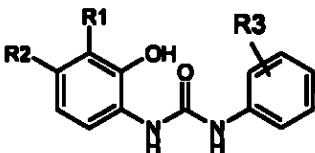
En contraste a los hallazgos de Temellini, el presente invento divulga que la introducción de un grupo sulfonamida o sulfóxido en la posición orto al fenol redujo la velocidad de conjugación del fenol y por lo tanto aumentó la vida media del compuesto in vivo. Otros grupos funcionales fueron menos efectivos para bloquear la glucuronidación fenólica. Por ejemplo, una serie de inhibidores de IL-8 que contienen una sulfonamida o sulfona en la posición orto fueron encontrados teniendo depuración reducida cuando se incubaron con UDPGA (ácido uridin- difosfo- glucurónico) en microsomas de hígado en comparación con las correspondientes amidas, sulfóxidos, y compuestos alquilo-
substituidos (ver Tablas 1 y 2).

El procedimiento estándar para estos experimentos es como sigue: se realizaron incubaciones en un volumen final de 1.0 mL en un bloque calentado a aproximadamente 37°C. Cada incubación tuvo aproximadamente 0.5 mg/mL de proteína microsomal y 0.5 μ M del compuesto. Las incubaciones fueron realizadas con amortiguador de fosfato potásico 50 mM (pH 7.4) y, luego de una preincubación de 5 minutos a 37°C, fueron iniciadas mediante la adición de cofactor (UDPGA, 4 mM). Las alícuotas fueron removidas cada tres minutos y fueron enfriadas rápidamente con dos volúmenes de ACN/EtOH/ácido acético (80:20:1) conteniendo un estándar interno apropiado. Las muestras fueron almacenadas congeladas (ca. -70°C) hasta su análisis para la cuantificación del compuesto precursor mediante métodos de LC/MS. La tasa de desvanecimiento de cada compuesto fue determinada a partir de concentración relativa versus perfiles de tiempo ajustados a ecuaciones de descomposición exponenciales apropiadas. El CL_{int} (mL/min/g hígado) fue calculado utilizando factores estándares de cambio de escala.

53 1/53

Los datos en la tabla 1 muestran que las difenilureas que contienen una sulfonamida o sulfona en la posición orto al fenol (entradas 1- 9) tienen depuración marcadamente inferior (<0.6 mL/min/g) en comparación con los compuestos que contienen un grupo alquilo (entradas 10- 13, y 16), haluro (entrada 14), un sulfóxido (entrada 15), o una amida (entradas 17- 19) en la posición orto al fenol. La tabla 2 muestra datos similares para la serie escuaramida de compuestos.

Tabla 1. Resultados de glucuronidación en microsomas hepáticos de ratas y humanos



10

Entrada	R1	R2	R3	Cl _{int} (mL/min/ g hígado) rata	CL _{int} (mL/min/ g hígado) Humano
1	SO ₂ NH ₂	Cl	2- Br	<0.6	<0.6
2	SO ₂ NH ₂	Cl	2,3- Cl	0.64	<0.6
3	SO ₂ N(Me) ₂	Cl	2,3- Cl	<0.6	<0.6
4	SO ₂ N(Me) ₂	Cl	2- Br	<0.6	<0.6
5	SO ₂ NHMe	Cl	2,3- Cl	<0.6	<0.6
6	SO ₂ NHMe	Cl	2- Br	<0.6	<0.6
7	SO ₂ NH(CH ₂ CH ₂ O Me)	Cl	2,3- Cl	<0.6	<0.6
8	SO ₂ CH ₃	Cl	2,3- Cl	<0.6	<0.6

54 ~~16~~

P51259

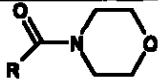
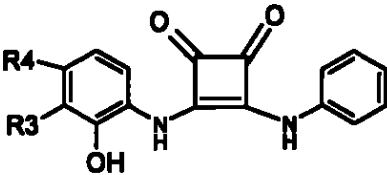
9	SO ₂ CH ₃	CN	2- Br	<0.6	<0.6
10	propilo	CN	2- Br	-	11.3
11	C(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CN	2- Br	-	2.8
12	C(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	2- Br	-	2.4
13	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN	2- Br	-	7.6
14	Br	CN	2- Br	27	3.7
15	SOCH ₃	Cl	2,3- Cl	2.6	4.1
16	CH ₂ SO ₂ NH ₂	Cl	2,3- Cl	1.3	11
17	CONH ₂	Cl	2- Br	5.2	15.4
18	CONHPh	Cl	2,3- Cl	9.3	11
19		Cl	2,3- Cl	24	21

Tabla 2. Resultados de glucuronización en microsomas hepáticos de ratas y humanos



Entra da	R3	R4	Cl _{int} (mL/min/g hígado) rata	CL _{int} (mL/min/g hígado) Humano
1	SO ₂ NH ₂	Cl	<0.6	<0.6
2	CN	H	0.71	0.74
3	F	H	12	16
4	H	CN	5.1	28

55 435

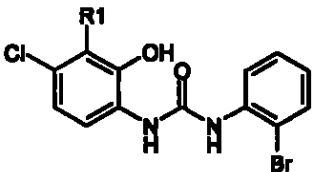
5	H	NO ₂	6.7	>50
---	---	-----------------	-----	-----

Los compuestos con una sulfonamida en la posición orto al fenol también mostraron vida media aumentada y depuración reducida *in vivo* en comparación con compuestos que tienen otro grupo funcional en la posición orto al fenol (tabla 3)

Método para determinar la vida media *in vivo* (T_{1/2}) de compuestos de la tabla 3.

El estudio fue conducido utilizando un diseño cruzado sobre dos días de estudio separados. Tres ratas Sprague- Dawley macho recibieron catéteres implantados quirúrgicamente en la vena cava (vía la vena femoral), y en la arteria femoral al menos tres días antes del estudio. El día de estudio uno, los animales (alimentados) recibieron el compuesto como una infusión intravenosa de 60 minutos (4.0 mL/kg). La solución de dosis fue preparada en PEG 400 al 10% y solución salina isotónica (pH = 3.0 – 3.5) y contuvo DMSO al 1.4%. El día de estudio dos, los animales (en ayunas) recibieron el compuesto mediante gavaje oral (16.0 mL/kg). La solución de dosis fue preparada en PEG 400 al 10.0% y agua (pH = 3.5 – 4.0) y contuvo DMSO al 1.6%. Se recolectaron muestras de sangre antes de la dosificación y varias veces después de la administración de los compuestos. Las concentraciones de plasma de los compuestos fueron cuantificadas mediante un método HPLC/MS/MS (LLQ = 10 ng/mL). El análisis no compartamental fue utilizado para análisis farmacocinético de concentración de plasma versus datos de tiempo.

Tabla 3. Vida media y depuración *in vivo* en la rata.



Entrada	R ₁	T _{1/2} (hrs)	Cl (mL/min/kg)
---------	----------------	------------------------	----------------

5/6

1	SO ₂ NH ₂	10.6	4.6
2	CONH ₂	Nd ^a	>40
3	CONHPh	0.19	65
4	S(O)Me	Nd ^a	72
5	CH ₂ SO ₂ NH ₂	0.09	26

ND^a: La fase de eliminación terminal fue definida pobremente, el parámetro no pudo ser medido.

5 Método para determinar el pK_a de un compuesto.

El pK_a de un compuesto fue medido utilizando el siguiente método. El compuesto (20 μM en una solución de DMSO al 10%) fue agregado a una solución de amortiguador de fosfato. Las concentraciones de compuesto fueron luego medidas utilizando un lector de placas UV (280 nm). El análisis de regresión lineal fue luego utilizado para determinar el valor pK_a tal como se midió mediante la siguiente ecuación:

$$PH = pK_a + \log((A_{max} - A)/(A - A_{min}))$$

Donde A es la absorbancia UV

A_{max} es el máximo de abs

A_{min} es el mínimo de abs.

15

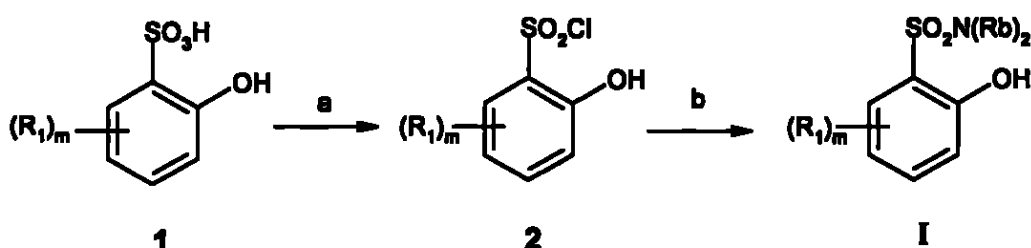
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de las fórmulas (I) pueden ser obtenidos aplicando procedimientos sintéticos, algunos de los cuales son ilustrados en los Esquemas a continuación. La síntesis proporcionada en estos esquemas es aplicable para la producción de compuestos de las

- 20 Fórmulas (I) que tienen una variedad de diferentes grupos R los cuales se hacen reaccionar, empleando sustituyentes opcionales los cuales son apropiadamente protegidos, para lograr compatibilidad con las reacciones descritas en la presente. La desprotección subsiguiente, en aquellos casos, luego proporciona compuestos de la naturaleza generalmente divulgada. Una vez se haya establecido el núcleo de urea, más compuestos de estas fórmulas pueden

ser preparados mediante la aplicación de técnicas estándares para interconversión de grupos funcionales, bien conocidas en el estado de la técnica.

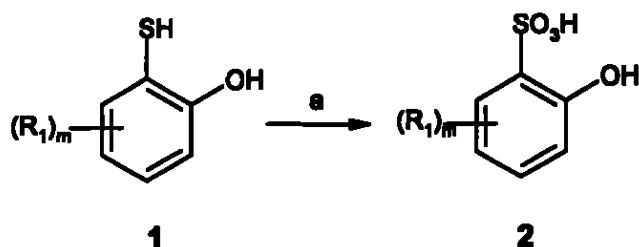
Esquema 1



a.) POCl_3 , tolueno, reflujo, b) HN(Rb)_2 , TEA, CH_2Cl_2 .

El compuesto deseado de la fórmula (I) puede ser obtenido a partir de ácidos sulfónicos comercialmente disponibles 1 tal como se describe en el Esquema 1. El ácido sulfónico puede ser convertido en cloruro de sulfurilo 2 utilizando métodos bien conocidos en el estado de la técnica tal como oxiclورو de fósforo en tolueno en reflujo. El cloruro de sulfurilo 2 puede ser acoplado con la amina deseada (HN(Rb)_2) para proporcionar la sulfonamida (I) utilizando técnicas estándares bien conocidas en el estado de la técnica tal como la amina deseada en un solvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno en presencia de una base de amina tal como trietilamina.

Esquema 2



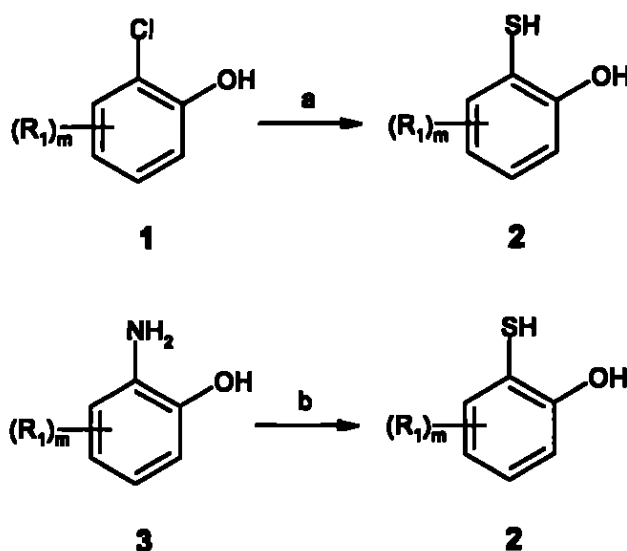
a.) mCPBA o NaIO_4 ; CH_2Cl_2 .

Si el ácido sulfónico deseado no está comercialmente disponible, éste se puede preparar a partir de un tiol comercialmente disponible tal como se describe en el Esquema 2. El ácido sulfónico 2 puede ser preparado a partir del tiol 1 utilizando condiciones de oxidación bien conocidas en el estado de la técnica tal como ácido meta- clorobenzóico

(mCPBA) o periodato de sodio (NaIO_4) en un solvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno.

Si el ácido sulfónico o el tiol no son comercialmente disponibles, la sulfonamida fenólica substituida deseada (I) puede ser preparada mediante otros métodos. El precursor tiólico a la sulfonamida fenólica (I) puede ser obtenido mediante una reacción de desplazamiento nucleofílico tal como se describe en el Esquema 3 (Zh. Organ. XIMII 1978, 14, 120(1), 187- 192 y J. Med. Chem. 1989, 32,

Esquema 3

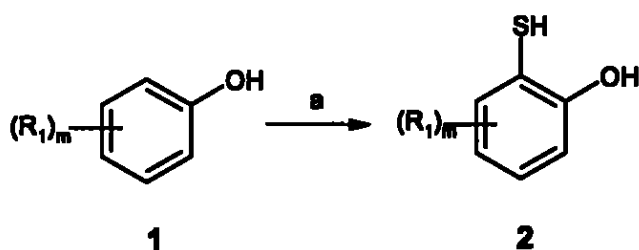


a.) S_2H o S_2Cl_2 ; Zn ; HCl ; b.) i.) NaNO_2 ; ii) xantato de potasio.

El tiol deseado 2 en el esquema 3 puede ser obtenido a partir de un orto-cloro fenol 1 comercialmente disponible u orto-amino fenol 3 tal como se describió en el esquema 3. El orto-cloro fenol se puede hacer reaccionar con sulfuro de hidrógeno o diclorosulfuro en presencia de zinc y ácido clorhídrico para proporcionar el tiol 2 deseado. El orto-amino fenol 3 puede ser convertido en tiol 2 vía la azida intermedia (no mostrada). La azida puede ser obtenida a partir de anilina 3 utilizando condiciones bien conocidas en el estado de la técnica tal como nitrato de sodio (NaNO_3) en un solvente orgánico apropiado tal como

cloruro de metileno. La azida puede ser convertida en el tiol 2 utilizando xantato de potasio en un solvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno.

Esquema 4



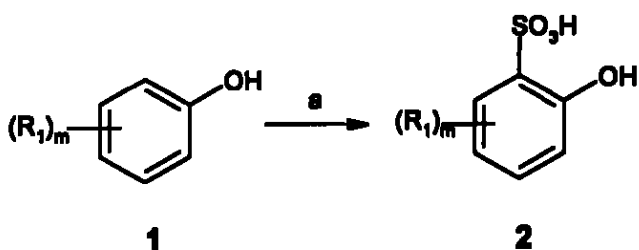
5

a.) RSH, Ag₂O.

El esquema 4 describe otro método para preparar el tiol 2 deseado comenzando a partir de un fenol 1 sustituido, comercialmente disponible utilizando química de sustitución aromática nucleofílica (J. Heterocyclic Chem. 1981, 18(6), 1161-1164). Por lo tanto, el grupo tiólico puede ser introducido mediante reacción de un fenol 1 con el tiol deseado (RSH) en presencia de óxido de plata (Ag₂O) en un solvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno.

10

Esquema 5



15

a.) ClSO₃ o H₂SO₄ o SO₃

20

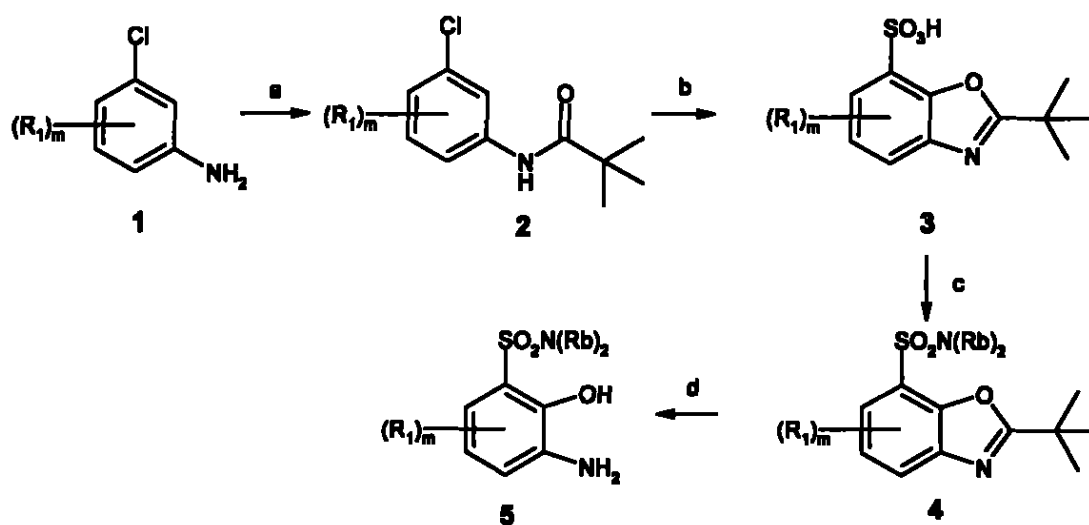
El ácido sulfónico deseado 2 también puede ser obtenido a partir de un fenol 1 comercialmente disponible 1 vía química de sustitución aromática electrofílica tal como se describió en el Esquema 5 (Acta. Chem. Scand. 1979, B33(4), 261-264 y J. Med. Chem.

1981, 24(9), 1063- 1067). El fenol 1 se puede hacer reaccionar con ácido clorosulfónico, ácido sulfúrico o trióxido de azufre bajo condiciones de reacción estándares bien conocidas en el estado de la técnica para proporcionar ácido fenol 2 sulfónico.

- 5 Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar como se describe a continuación.

Esquema 6

10



a.) PivCl, TEA; b.) i. BuLi (2eq), THF, - 40°C; ii. SO₃; c.) i. (COCl)₂, DMF (cat.), ii. HN(Rb)₂, TEA; d.) H₂SO₄, H₂O.

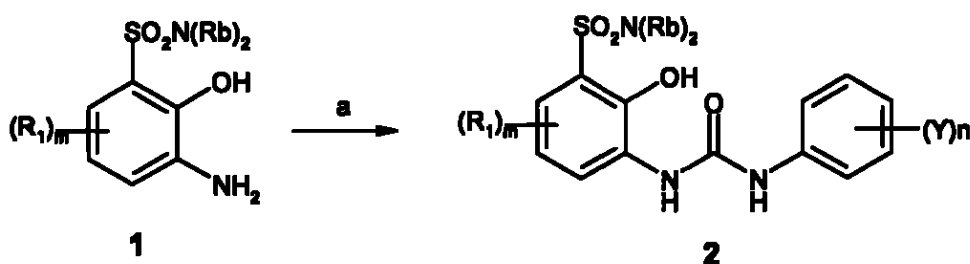
- 15 Si la fenolanilina 5 deseada no está comercialmente disponible, se puede preparar tal como se describió en el Esquema 2. La 3- cloroanilina 1 comercialmente disponible se puede convertir en la amida 2 utilizando las condiciones estándares bien conocidas en el estado de la técnica tal como cloruro de pivavolilo y trietilamina en solvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno. La amida 2 se puede convertir en el benzoxazol 3
- 20 utilizando una cantidad de exceso de una base fuerte tal como butilitio en un solvente

orgánico apropiado tal como THF bajo temperaturas de reacción reducidas entre -20 y -40°C seguido por el apagado de la reacción con gas de trióxido de azufre. El ácido sulfónico 3 se puede convertir en la sulfonamida 4 utilizando condiciones estándares bien conocidas en el estado de la técnica tal como oxalilcloruro en un solvente orgánico

5 apropiado tal como cloruro de metileno para proporcionar el cloruro de sulfonilo intermedio. El cloruro de sulfonilo intermedio se puede transformar en la sulfonamida 4 utilizando condiciones estándares bien conocidas en el estado de la técnica al reaccionar éste con la amina $\text{HN}(\text{Rb})_2$ en presencia de una base de amina apropiada tal como trietilamina en un solvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno. La

10 fenolanilina deseada 5 se puede obtener a partir del benzoxazol 4 utilizando condiciones de hidrólisis estándares bien conocidas en el estado de la técnica tal como ácido sulfúrico en agua y calentando a 90°C .

Esquema 7



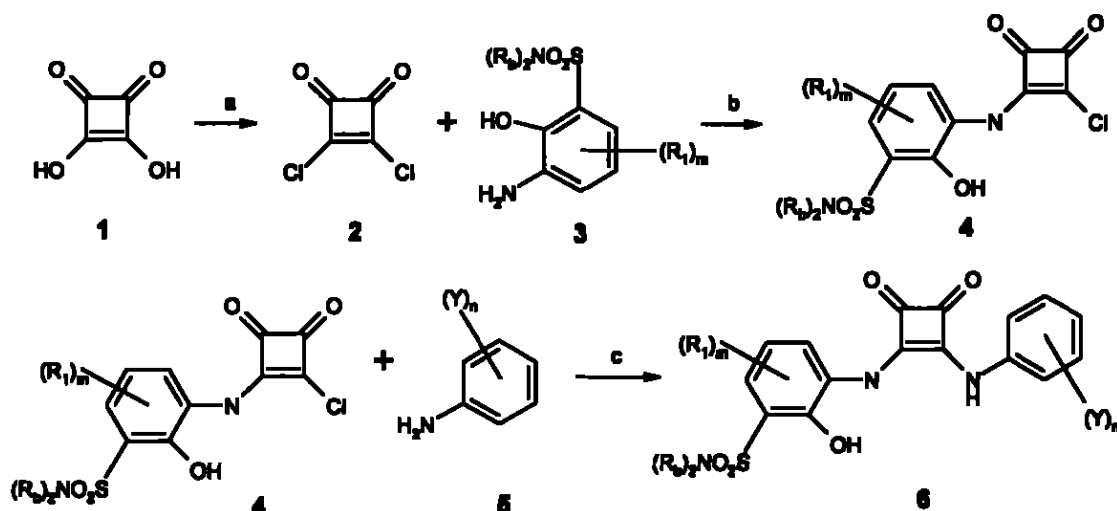
15

Las ureas de difenilo deseadas 2 se pueden obtener mediante la condensación de anilina 1 con el isocianato deseado en un solvente orgánico apropiado tal como dimetilformamida (DMF) como se describió en el Esquema 7. Si el isocianato deseado no está comercialmente disponible, el isocianato se puede preparar in situ a partir de anilina

20 utilizando condiciones bien conocidas en el estado de la técnica tales como trifosgeno y trietilamina en un solvente orgánico apropiado tal como cloruro de metileno.

62 1/2

Esquema 8



- Los compuestos deseados de la estructura 6 se pueden preparar tal como se describió en el Esquema 8. El dicloroescuarato 2 se puede preparar a partir de ácido escuárico 1 utilizando métodos estándares de clorinación bien conocidos en el estado de la técnica tal como cloruro de oxalilo y cantidades catalíticas de DMF en cloruro de metileno y calentando a 45°C. Haciendo reaccionar el dicloroescuarato 2 con la fenolanilina 3 deseada en un solvente orgánico tal como THF se proporciona el mono- cloroescuarato 4.
- Haciendo reaccionar el mono- cloroescuarato 4 con la anilina deseada 5 en un solvente orgánico tal como DMSO a temperatura ambiente o calentando a 45°C se proporciona el compuesto objetivo de la fórmula 6.

EJEMPLOS

15

- El invento ahora será descrito como referencia a los siguientes ejemplos, los cuales son meramente ilustrativos y no se deben interpretar como una limitación del alcance del presente invento. Todas las temperaturas son dadas en grados centígrados, todos los solventes son de la mayor pureza disponible y todas las reacciones corridas bajo condiciones análogas en una atmósfera de argón a menos que se indique lo contrario.

20

En los Ejemplos, todas las temperaturas están en grados Centígrados (°C) Los espectros de masa fueron realizados sobre un espectrómetro de masa VG Zab utilizando bombardeo atómico rápido, a menos que se indique lo contrario. Los espectros ¹H- NMR (de aquí en adelante "NMR") fueron registrados a 250 MHz utilizando un espectrómetro Bruker AM 250 o Am 400. Las multiplicidades indicadas son s=sencillo, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, m=múltiple y br indica una señal amplia. Sat. indica una solución saturada, eq indica la proporción de un equivalente molar de reactivo relativo al reactivo principal.

10

Example 1

Preparación de sal sódica de N- (4- cloro- 2- hidroxi- 3- aminosulfonilfenil)- N'- (2,3- diclorofenil) urea, y N- (2- bromofenil)- N'- (4- cloro- 2- hidroxi- 3- aminosulfonilfenil) urea

cloruro de 2,6- diclorobencenosulfonilo

15

A una mezcla de 200 mililitros (de aquí en adelante "mL") de ácido acético, agua y diclorometano (3/1/4, v/v/v), se agregaron 2,6- diclorobencenotiol (10.0 gramos (de aquí en adelante "g"), 55.8 milimoles (de aquí en adelante "mmol"), N- clorosuccinimida (37.28 g, 279 mmol) y acetato de potasio (2.29 g, 27.9 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 0°C, luego calentada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue luego diluida con 200 mL de diclorometano, y lavada con agua (100 mL x 3). La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y concentrada para proporcionar el producto deseado (11 g, 80%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.57 (d, 2H), 7.47 (t, 1H).

20

2,6- Diclorobencenosulfonamida

25

Una solución de cloruro de 2,6- Diclorobencenosulfonilo (10.50 g, 42.77 mmol) en 100 mL de piridina fue agregada por goteo a 100 mL de piridina mientras se burbujeó gas de amoníaco a través de la solución. Después de 4 horas a 0°C, la mezcla fue acidificada a pH >1 con HCl acuoso 6N, luego extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue luego secada (Na₂SO₄) y concentrada para proporcionar el producto deseado (8.69 g, 90%). EI- MS (m/z) 225.0, 227.1 (M⁺).

30

2,6- Dicloro- 3- nitrobencenosulfonamida

A una solución de 2,6- diclorobencenosulfonamida (7.8 g, 34.5 mmol) en 30 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°, se agregó por goteo ácido nítrico (1.74 mL, 41.4 mmol).

- 5 La mezcla fue agitada a 0°C durante 2 horas, luego se agregó 200 mL de agua para producir un precipitado. La mezcla resultante fue filtrada. El sólido blanco fue recolectado, lavado con agua y secado *al vacío* para proporcionar el producto deseado (7.17 g, 76%). ¹H NMR (DMSO- d₆): δ 8.25 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.92 (d, 1H).

10 2- Acetil- 6- cloro- 3- nitrobencenosulfonamida

Una solución de 2,6- dicloro- 3- nitrobencenosulfonamida (2.04 g, 7.5 mmol), acetato de potasio (2.21 g, 22.5 mmol) y 18- corona- 6 (5.95 g, 22.5 mmol) en 50 mL de sulfóxido de dimetilo fue calentada a 45°C durante 7 días. La mezcla fue acidificada con 1N HCl acuoso, y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue concentrada para
15 proporcionar el material crudo. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano/ácido acético (50/49/1, v/v/v) proporcionó el producto deseado (1.67 g, 76%). EI- MS (m/z) 293.1, 295.1 (M⁺)

6- Cloro- 2- hidroxí- 3- nitrobencenosulfonamida

- 20 Una solución de 2- acetil- 6- cloro- 3- nitrobencenosulfonamida (1.72 g, 5.83 mmol), clorotrimetilsilano (2 mL) y ácido sulfúrico fumante (0.5 mL) en metanol fue calentada a reflujo durante 20 horas. El solvente fue evaporado. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con agua. La capa orgánica fue luego secada (Na₂SO₄) y concentrada para proporcionar el producto deseado (1.0 g, 68%). EI- MS (m/z) 251.1,
25 253.2 (M⁺).

3- Amino- 6- cloro- 2- hidroxibencenosulfonamida

- A una solución de 6- cloro- 2- hidroxí- 3- nitrobencenosulfonamida (1.1 g, 4.36 mmol) en acetato de etilo, se agregó Pd/C al 10% (500 mg). La mezcla fue lavada con
30 argón, y luego agitada bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de globo durante 4 horas

a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través de Celite y el Celite fue lavado con metanol. El solvente fue evaporado para proporcionar el producto deseado (0.9g, 93%). EI- MS (m/z) 221.1, 223.1 (M^+).

5 **N- (4- Cloro- 2- hidrox- 3- aminosulfonilfenil)- N'- (2,3- diclorofenil) urea**

Una solución de 3- amino- 6- cloro- 2- hidroxibencenosulfonamida (0.88 g, 3.9 mmol) y 2,3- diclorofenilisocianato (0.62 mL, 4.6 mmol) en 5 mL de N,N- dimetil- formamida fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua para proporcionar el material crudo. La purificación
10 mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (30/70 a 50/50, v/v), seguido por recristalización a partir de diclorometano y hexano, proporcionó el producto deseado (1.18 g, 74%). mp 241- 242°C.

N- (2- Bromofenil)- N'- (4- cloro- 2- hidrox- 3- aminosulfonilfenil) urea

15 Una solución de 3- amino- 6- cloro- 2- hidroxibencenosulfonamida (65 mg, 0.29 mmol) y 2,3- diclorofenilisocianato (45 μ L, 0.36 mmol) en 2 mL de N,N- dimetil- formamida fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua para proporcionar el material crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de
20 etilo/hexano (30/70 a 40/60, v/v), proporcionó el producto deseado (50 mg, 41%). EI- MS (m/z) 418.2, 420.2, 422.2 (M^+).

Sal sódica de N- (4- cloro- 2- hidrox- 3- aminosulfonilfenil)- N'- (2,3- diclorofenil)urea

A una solución de N- (4- cloro- 2- hidrox- 3- aminosulfonilfenil)- N'- (2,3-
25 diclorofenil) urea (1.47 g, 59 mmol) en 150 mL de acetona se agregó 2.46 mL de solución de NaOH acuoso (1.45 M). La mezcla fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente y el solvente fue evaporado. El residuo fue recristalizado a partir de acetona y diclorometano para proporcionar el producto deseado (1.41 g, 91%). 1H NMR (DMSO-
 d_6): δ 9.27 (s, 2H), 8.01 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.05 (d, 1H)

66 2/66

Ejemplos 3 & 4**Preparación de N- [4- cloro- 3- (N'',N''- dimetilaminosulfonil)- 2- hidroxifenil]- N'- (2,3- diclorofenil) urea y N- (2- bromofenil)- N'- [4- cloro- 3- (N'',N''- dimetilaminosulfonil)- 2- hidroxifenil] urea****N,N- dimetil- 6- cloro- 2- hidroxil- 3- nitrobencenosulfonamida**

A una mezcla de 2- acetil- 6- cloro- 3- nitrobencenosulfonamida (300 mg, 1.02 mmol) e hidruro de sodio (122 mg, 3.06 mmol) en 10 mL de N,N- dimetilformamida, se agregó yodometano (0.64 mL, 10.2 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla resultante fue acidificada con 1N HCl acuoso, luego extraída con acetato de etilo. El solvente fue concentrado para proporcionar el material crudo. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano/ácido acético (50/49/1, v/v/v), proporcionó el producto deseado (140 mg, 49%). ¹H NMR (DMSO- d₆): δ 8.05 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.87 (s, 6H).

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

A una solución de N,N- dimetil- 6- cloro- 2- hidroxil- 3- nitrobencenosulfonamida (140 mg, 0.50 mmol) en acetato de etilo, se agregó Pd/C al 10% (50 mg). La mezcla fue lavada con hidrógeno, luego agitada bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de globo durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través de Celite y el Celite fue lavado con metanol. El solvente fue evaporado para proporcionar el producto deseado (100 mg, 80%). ¹H NMR (DMSO- d₆): δ 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.82 (s, 6H).

N- [4- Cloro- 3- (N'',N''- dimetilaminosulfonil)- 2- hidroxifenil]- N'- (2,3- diclorofenil) urea.

Una solución de N,N- dimetil- 3- amino- 6- cloro- 2- hidroxibencenosulfonamida (80 mg, 0.32 mmol) y 2,3- diclorofenilisocianato (50 µL, 0.38 mmol) en 2 mL de N,N- dimetilformamida fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua para proporcionar el material crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato

67

de etilo/hexano (20/80, v/v), seguido por recristalización a partir de acetato de etilo y hexano, proporcionó el producto deseado (63 mg, 45%). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.51 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 2.87 (s, 6H).

5 **N- (2- Bromofenil)- N'- [4- cloro- 3- (N'',N''- dimetilaminosulfonil)- 2- hidroxifenil] urea.**

Una solución de N,N- dimetil- 3- amino- 6- cloro- 2- hidrox- bencenosulfonamida (80 mg, 0.32 mmol) y 2- bromofenilisocianato (47 μL , 0.38 mmol) en 2 mL de N,N- dimetilformamida fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua para proporcionar el material crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (20/80, v/v), seguido por recristalización a partir de acetato de etilo y hexano, proporcionó el producto deseado (88 mg, 62%). EI- MS (m/z) 446.2, 448.3, 450.3 (M^+).

15

Ejemplos 5 & 6

Preparación de N- [4- cloro- 2- hidrox- 3- (N''- metilaminosulfonil)fenil]- N'- (2,3- diclorofenil) urea y N- (2- bromofenil)- N'- [4- cloro- 2- hidrox- 3- (N''- metilaminosulfonil)fenil] urea

N- Metil- 2- acetil- 6- cloro- 3- nitrobencenosulfonamida.

20

A una mezcla de 2- acetil- 6- cloro- 3- nitrobencenosulfonamida (300 mg, 1.02 mmol) e hidruro de sodio (53 mg, 1.32 mmol) en 10 mL de N,N- dimetilformamida, se agregó yodometano (70 μL , 1.12 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla fue acidificada con 1N HCl acuoso, luego extraída con acetato de etilo. El solvente fue concentrado para proporcionar el material crudo. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano/ácido acético (50/49/1, v/v/v), proporcionó el producto deseado (185 mg, 59%). EI- MS (m/z) 307.3, 309.3 (M^+).

25

N- Metil- 6- cloro- 2- hidrox- 3- nitrobencenosulfonamida.

30

Una solución de N- metil- 2- acetil- 6- cloro- 3- nitrobencenosulfonamida (170 mg, 0.55 mmol), 0.5 mL de clorotrimetilsilano y 3 gotas de ácido sulfúrico fumante en etanol

fue calentada a reflujo durante 20 horas. El solvente fue evaporado. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con agua. La capa orgánica fue luego secada (Na_2SO_4) y concentrada para proporcionar el producto deseado (160 mg, >100%). EI- MS (m/z) 265.2, 267.2 (M^+).

5

N- Metil- 3- amino- 6- cloro- 2- hidroxibencenosulfonamida.

- 10 A una solución de N- metil- 6- cloro- 2- hidrox- 3- nitrobencenosulfonamida (140 mg, 0.53 mmol) en acetato de etilo, se agregó Pd/C al 10% (60 mg). La mezcla fue lavada con argón, luego agitada bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de globo durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través de Celite y el Celite fue lavado con metanol. El solvente fue evaporado para proporcionar el producto deseado (160 mg, >100%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.95 (bs, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 2.48 (d, 3H).

- 15 N- [4- cloro- 2- hidrox- 3- (N'' - metilaminosulfonil)fenil]- N' - (2,3- diclorofenil) urea

- 20 Una solución de N- metil- 3- amino- 6- cloro- 2- hidroxibencenosulfonamida (70 mg, 0.29 mmol) y 2,3- diclorofenilisocianato (57 μL , 0.44 mmol) en 2 mL de N,N- dimetilformamida fue agitada a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua para proporcionar el material crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (30/70, v/v), proporcionó el producto deseado (60 mg, 49%, tres pasos). EI- MS (m/z) 422.3, 424.3, 426.3 (M^+).

N' - (2- bromofenil)- N' - [4- cloro- 2- hidrox- 3- (N'' - metilaminosulfonil)fenil] urea

- 25 Una solución de N- metil- 3- amino- 6- cloro- 2- hidroxibencenosulfonamida (70 mg, 0.29 mmol) y 2- bromofenilisocianato (55 μL , 0.44 mmol) en 2 mL de N,N- dimetilformamida fue agitada a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua para proporcionar el material crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato

de etilo/hexano (30/70, v/v), proporcionó el producto deseado (85 mg, 67%, tres pasos). El-MS (m/z) 432.2, 434.2, 436.3 (M^+).

- Utilizando métodos análogos a aquellos indicados en los ejemplos 5 y 6 se prepararon los siguientes compuestos adicionales:

Ejemplo 7

N- [4- cloro- 2- hidroxil- 3- [N"- (2- metoxietil)sulfonil]fenil]- N'- (2,3- diclorofenil) urea

- 10 El procedimiento descrito en los ejemplos 5 y 6 fue seguido para proporcionar N- [4- cloro- 2- hidroxil- 3- [N"- (2- metoxietil)sulfonil]fenil]- N'- (2,3- diclorofenil) urea; Teoría de Análisis de Elementos: C 41.00%, H 3.44%, N 8.96%, Encontrado: C 40.77%, H 3.28%, N 8.83%.

- 15 **Ejemplo 8**

1- (4- Cloro- 2- hidroxil- 3- metanosulfonil- fenil)- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea

Utilizando el procedimiento descrito en ejemplos 5 y 6, se preparó 1- (4- Cloro- 2- hidroxil- 3- metanosulfonil- fenil)- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea. LCMS (m/z) 411 (M^+).

- 20 **Ejemplo 9**

1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxil- 3- metanosulfonil- fenil)- urea

Utilizando el procedimiento descrito en los ejemplos 5 y 6, se preparó 1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxil- 3- metanosulfonil- fenil)- urea. LCMS 412 (m/z) (M^+).

H
20**Ejemplo 10****Procedimiento estándar para la síntesis de ureas fenólicas alquilo substituidas.****Síntesis de 1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxi- 3- propil- fenil)- urea****5 2- aliloxi- 4- cianonitrobenceno.**

A una solución de 2- nitro- 5- cianofenol(1.03g, 6.29 mmol) en DMF seco (10mL) se agregó carbonato de cesio(2.19g, 6.71mmol), y la reacción fue agitada a 25 °C durante 16h bajo Ar. La reacción fue diluida con EtOAc, lavada con NaHCO₃ saturado, secada MgSO₄, y concentrada para proporcionar el compuesto del título(1.21 g, 95%). ¹H NMR (CDCl₃) d 7.88 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.97 Hz) 6.04 (m, 1H), 5.51 (dd, 1H, J=17.11 Hz, 1.20 Hz), 5.41 (dd, 1H, J = 9.42 Hz, 1.16 Hz), 4.74 (d, 2H, J = 6.58 Hz).

2- aliloxi- 4- cianoanilina.

15 A una solución de anilina (9.60 mmol) en etanol (100 mL) se agregó SnCl₂ (28.85 mmol). La reacción fue agitada a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción fue vertida en hielo, el pH fue ajustado a 7 con bicarbonato de sodio, y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada con MgSO₄, filtrada, y concentrada. La cromatografía rápida (2% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 2- aliloxi- 4- cianonitrobenceno (96%). ¹H NMR (CDCl₃) d 7.12 (d, 1H, J = 8.05 Hz), 6.98 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.12 Hz), 6.05 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 4.59 (d, 2H, J = 6.13 Hz), 4.31 (bs, 2H); EI- MS m/z 175(M+H)⁺.

4- ciano- 2- hidroxi- 3- (2- propeno)anilina

2- aliloxi- 4- cianoanilina(1.49 g, 8.55 mmol) fue disuelta en dimetilanilina(15 mL). La solución fue calentada bajo Ar a 175 °C durante 3 h. La solución fue enfriada y luego purificada directamente sobre gel de sílice (70% Hexano/30%EtOAc) para proporcionar el compuesto del título(1.33 g, 89%). ¹H NMR (CDCl₃) d 7.12 (d, 1H, J = 8.10 Hz), 6.62 (d,

21

^1H , $J = 8.19$ Hz) 6.01 (m, 1H), 5.28 (m, 3H) 4.24 (bs, 2H) 3.63 (d, 2H, $J = 6.08$ Hz); EI-MS m/z 173(M- H)⁻.

4- ciano- 2- hidroxil- 3- propil-anilina.

- 5 Una solución de 4- ciano- 2- hidroxil- 3- (2- propeno)anilina(0.60 g, 3.44 mmol) en acetato de etilo(25 mL) fue lavada con Ar. Se agregó Pd/C al 10%(0.25 g), la mezcla fue lavada con H_2 , y luego dejada agitar bajo hidrógeno (presión de globo) a 25 °C durante 14 h. La reacción fue filtrada a través de Celite y concentrada para proporcionar el compuesto del título (0.579 g, 95%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.11 (d, 1H, $J = 8.30$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J =$
- 10 8.35 Hz), 2.77 (t, 2H, $J = 7.64$ Hz), 1.66 (m, 2H), 1.04 (t, 2H, $J = 7.44$ Hz); EI- MS m/z 174.8(M- H)⁻.

1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxil- 3- propil- fenil)- urea.

- 15 Una solución de 4- ciano- 2- hidroxil- 3- propil-anilina (52.4 mg, 0.297 mmol) en DMF (0.40 mL) fue tratada con 2- bromofenil isocianato (0.297 mmol) durante 14 h a 25 °C. El producto fue purificado mediante dilución con cloruro de metileno y precipitación con hexanos. La filtración proporcionó el compuesto del título(72 mg, 65%), mp 174- 175 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.55$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 6.89$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 7.97$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 8.36$ Hz), 7.27 (d,
- 20 1H, $J = 8.53$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 7.92$ Hz), 2.81 (t, 2H, $J = 7.41$ Hz), 1.58 (q, 2H, $J = 7.53$ Hz), 0.95 (t, 3H, $J = 7.26$ Hz); EI- MS m/z 372(M- H)⁻. Analizado.
- ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$) C,H,N: calculado, 52.06, 4.63, 10.71; encontrado, 51.71, 4.35, 10.37.

25

Ejemplo 11

1- (2- Bromo- fenil)- 3- [4- ciano- 2- hidroxil- 3- (1- metil- propil)- fenil]- urea

1/12
-12

El procedimiento estándar descrito en el ejemplo 10 fue seguido para proporcionar 1- (2- Bromo- fenil)- 3- [4- ciano- 2- hidroxil- 3- (1- metil- butil)- fenil]- urea. LCMS (m/z) 389 (M^+).

5

Ejemplo 12**1- (2- Bromo- fenil)- 3- [4- ciano- 2- hidroxil- 3- (1- metil- butil)- fenil]- urea**

El procedimiento estándar descrito en el ejemplo 10 fue seguido para proporcionar 1- (2- Bromo- fenil)- 3- [4- ciano- 2- hidroxil- 3- (1- metil- butil)- fenil]- urea. LCMS (m/z) 403 (M^+).

10

Ejemplo 13**1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxil- 3- isobutil- fenil)- urea**

El procedimiento estándar descrito en el ejemplo 10 fue seguido para proporcionar 1- (2- Bromo- fenil)- 3- [4- ciano- 2- hidroxil- 3- (1- metil- butil)- fenil]- urea. LCMS (m/z) 389 (M^+).

15

Ejemplo 14**1- (3- Bromo- 4- ciano- 2- hidroxil- fenil)- 3- (2- bromo- fenil)- urea**

Utilizando el procedimiento descrito en los ejemplos 5 y 6, se preparó 1- (3- Bromo- 4- ciano- 2- hidroxil- fenil)- 3- (2- bromo- fenil)- urea. LCMS (m/z) 413 (M^+).

20

Ejemplo 15**1- (4- Cloro- 2- hidroxil- 3- metanosulfinil- fenil)- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea**

Utilizando el procedimiento descrito en los ejemplos 5 y 6, se preparó 1- (4- Cloro- 2- hidroxil- 3- metanosulfinil- fenil)- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea. LCMS 395 (m/z) (M^+).

25

Ejemplo 16**{6- Cloro- 3- [3- (2,3- dicloro- fenil)- ureido]- 2- hidroxil- fenil}- metanosulfonamida**

Utilizando el procedimiento descrito en los ejemplos 5 y 6, se preparó {6- Cloro- 3- [3- (2,3- dicloro- fenil)- ureido]- 2- hidroxil- fenil}- metano sulfonamida. LCMS (m/z) 426 (M^+).

5

Ejemplo 17**3- [3- (2- Bromo- fenil)- ureido]- 6- cloro- 2- hidroxil- benzamida**

El procedimiento estándar descrito en ejemplo 18 fue seguido para proporcionar 3- [3- (2- Bromo- fenil)- ureido]- 6- cloro- 2- hidroxil- benzamida. LCMS (m/z) 385 (M^+).

10

Ejemplo 18

Procedimiento estándar para la síntesis 3 amido fenoles. Síntesis de 6 - Cloro- 3- [3- (2,3- dicloro- fenil)- ureido]- 2- hidroxil- *N*- fenil- benzamida
2,6- dicloro- 3- nitro- *N*- fenil- benzamida:

A una solución del ácido 2,6- dicloro- 3- nitrobenzoico (499 mg, 2.11 mmol) en
15 cloruro de metileno (8 ml) a 0 °C se agregó cloruro de oxalilo (0.32 ml, 3.67 mmol) y una
gota de DMF. La reacción fue agitada hasta que el burbujeo terminó y luego fue calentada
a temperatura ambiente y concentrada. La mezcla de reacción cruda fue absorbida en DMF
(5 ml) y enfriada a 0 °C. Se agregó trietilamina (0.32 ml, 2.30 mmol) seguido por anilina
(0.21 ml, 2.30 mmol). La reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante
20 14 h. La reacción fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo, secada $MgSO_4$, y
concentrada. La cromatografía rápida (70% Hexano/30% EtOAc) sobre gel de sílice
proporcionó el compuesto del título (406 mg, 62%). 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 10.91 (bs,
1H), 8.20 (d, 1H, $J=8.0$) 7.80 (d, 1H, $J=8.0$) 7.79 (d, 2H, $J=8.0$) 7.41 (t, 2H) 7.28 (t, 1H);
EI- MS m/z 309($M+H$) $^+$.

25

6- cloro- 2- hidroxil- 3- nitro- *N*- fenilbenzamida:

A una solución de 2,6- dicloro- 3- nitro- *N*- fenil- benzamida (950 mg, 3.05 mmol)
en DMSO (20 ml) se agregó KOAc (892 mg, 9.09 mmol) y 18- Corona- 6 (2.42 g, 9.15
mmol). La reacción fue agitada a 101°C durante 23 h. Después de enfriar a temperatura

ambiente, se agregó NaOH al 10% y la reacción se agitó durante 1 h y se acidificó a pH 1 con 6 N HCl. La reacción fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo, secada MgSO₄, y concentrada. La cromatografía rápida (70% Hexano/30% EtOAc/0.1% HOAc) sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (392 mg, 44%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.13 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.5), 7.71 (d, 2H, J=8.5), 7.36 (t, 2H) 5 *d*₆) δ 11.13 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.5), 7.71 (d, 2H, J=8.5), 7.36 (t, 2H) 7.25 (d, 2H, J=8.4), 7.12 (t, 1H); EI- MS *m/z* 291(M+H)⁺.

3- amino- 6- cloro- 2- hidrox- *N*- fenilbenzamida:

El procedimiento descrito en el ejemplo 10 fue seguido utilizando 6- cloro- 2- 10 hidrox- 3- nitro- *N*- fenilbenzamida para proporcionar el compuesto del título (94 mg, 86%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.35 (bs, 1H), 7.74 (d, 2H, J=8.5), 7.31 (t, 2H), 7.06 (t, 1H) 6.73 (d, 1H, J=8.5), 6.66 (d, 2H, J=8.5); EI- MS *m/z* 263(M+H)⁺.

6- Cloro- 3- [3- (2,3- dicloro- fenil)- ureido]- 2- hidrox- *N*- fenil- benzamida.

15 Una solución de 3- amino- 6- cloro- 2- hidrox- *N*- fenilbenzamida (91.0 mg, 0.346 mmol) en DMF (1.5 ml) fue tratada con isocianato de 2,3- diclorofenilo (0.046 ml, 0.348 mmol) durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua. La capa orgánica fue secada con MgSO₄, filtrada y concentrada. El producto fue purificado mediante recristalización utilizando cloruro de metileno y 20 hexano. La filtración proporcionó el compuesto del título (63.2 mg, 42 %), mp 244- 245 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.53 (bs, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.95 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.75 (d, 2H, J=7.87 Hz), 7.32 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.00 (d, 1H, J=8.75); EI- MS *m/z* 448 (M+H)⁺. Anal. (C₂₀H₁₄N₃O₃Cl₃) C, H, N: calcd, 53.30, 3.13, 9.32; encontrado, 52.94, 2.85, 9.11.

25 **Ejemplo 19**

1- [4- Cloro- 2- hidrox- 3- (1- morfolin- 4- il- metanoil)- fenil]- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea

75

El procedimiento estándar descrito en el ejemplo 18 fue seguido para proporcionar 1- [4- Cloro- 2- hidroxil- 3- (1- morfolin- 4- il- metanoil)- fenil]- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea. LCMS (m/z) 445 (M^+).

5

Ejemplo 20**6- Cloro- 3- (3,4- dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 2- hidroxil- bencenosulfonamida**

El siguiente es el procedimiento estándar para la síntesis de escuaratos de dianilino. A una solución de 3- anilino- 4- etoxi- 1,2- ciclobut- 3- enodiona (0.11 g, 0.5 mmol) en tolueno (1 mL) se agregó 3- Amino- 6- cloro- 2- hidroxil- bencenosulfonamida (0.11 g, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C. Después de 24 horas, la reacción fue concentrada y el residuo crudo se purificó mediante titulación a partir de acetona/hexanos para proporcionar 40 mg (20%) de 6- Cloro- 3- (3,4- dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 2- hidroxil- bencenosulfonamida como un sólido color canela. LCMS (m/z) 394 (M^+).

15

Ejemplo 21**3- (3,4- Dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 2- hidroxil- benzonitrilo**

El procedimiento estándar descrito en el ejemplo 20 fue seguido para proporcionar 3- (3,4- dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 2- hidroxil- benzonitrilo como un sólido color canela. LCMS (m/z) 306 (M^+).

20

Ejemplo 22**3- (3- Fluoro- 2- hidroxil- fenilamino)- 4- fenilamino- ciclobut- 3- eno- 1,2- diona**

El procedimiento estándar descrito en el ejemplo 20 fue seguido para proporcionar 3- (3- Fluoro- 2- hidroxil- fenilamino)- 4- fenilamino- ciclobut- 3- eno- 1,2- diona como un sólido color canela. LCMS (m/z) 299 (M^+).

25

Ejemplo 23**4- (3,4- Dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 3- hidroxil- benzonitrilo**

30

76 1/16

El procedimiento estándar descrito en el ejemplo 20 fue seguido para proporcionar 4- (3,4- Dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 3- hidroxí- benzonitrilo como un sólido color canela. LCMS (m/z) 306 (M^+).

5

Ejemplo 24

3- (2- Hidroxí- 4- nítro- fenilamino)- 4- fenilamino- ciclobut- 3- eno- 1,2- diona.

El procedimiento estándar descrito en el ejemplo 20 fue seguido para proporcionar 3- (2- Hidroxí- 4- nítro- fenilamino)- 4- fenilamino- ciclobut- 3- eno- 1,2- diona como un sólido color canela. LCMS (m/z) 326 (M^+).

10

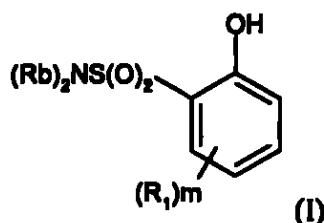
Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitar a patentes y solicitudes de patentes en esta especificación son incorporadas en la presente como referencia como si cada publicación individual fuera específica e individualmente indicada como incorporada como referencia.

Se reivindica:

1. Un método para aumentar la estabilidad metabólica y/o la vida media de un compuesto que contiene fenol mediante la colocación de una sulfona o sulfonamida en la posición orto al fenol.
2. Un método según la reivindicación 1 en donde la fracción de sulfona o sulfonamida tiene una estructura $(R_b)_2NS(O)_2$ en donde:
 R_b es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_a , C_1-5 alquilo, arilo, aril- C_1-4 alquilo, aril- C_2-4 alquenilo, cicloalquilo, cicloalquil- C_1-5 alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_1-4 alquilo, heteroaril- C_2-4 alquenilo, heterociclo, C_1-4 alquilo heterocíclico, y una fracción de C_2-4 alquenilo heterocíclico, todas estas fracciones pueden opcionalmente ser substituidas una a tres veces independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consta de halógeno, nitro, C_1-4 alquilo halo-substituido, C_1-4 alquilo, amino, amina mono o di- C_1-4 alquilo- substituida, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hidroxilo, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_{m'}R_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, y $NHS(O)_2R_a$, o los dos sustituyentes de R_b se pueden unir para formar un anillo de 3- 10 miembros, opcionalmente substituido y que contiene, además de carbono, independientemente, 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de NR_a , O, S, SO, y SO_2 , tales sustituyentes pueden opcionalmente ser no saturados; R_a es seleccionado de un grupo que consta de alquilo, arilo, aril- C_1-4 alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_1-4 alquilo, heterociclo, $COOR_a$, y una fracción de C_1-4 alquilo heterocíclico, todas estas fracciones pueden ser opcionalmente substituidas;
 m' es 0, o un entero con un valor de 1 o 2; y
- R_6 y R_7 son independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, C_1-4 alquilo, heteroarilo, arilo, alquilarilo, y alquil- C_1-4 heteroalquilo; R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman una anillo de 5 a 7 miembros tal anillo puede

opcionalmente contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, y tal anillo puede ser opcionalmente substituido.

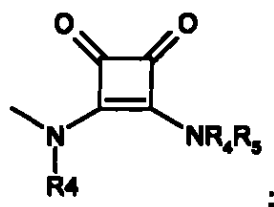
3. Un método según la reivindicación 1 en donde el compuesto que contiene fenol es representado por la fórmula (I):



en donde:

- R_b es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_a , C1- 5alquilo, arilo, aril- C1- 4alquilo, aril- C2- 4 alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilo C1- 5 alquilo, heteroarilo, heteroaril- C1- 4 alquilo, heteroaril- C2- 4 alquenilo, heterociclo, C1- 4 alquilo heterocíclico, y una fracción de C2- 4 alquenilo heterocíclico, todas estas fracciones pueden opcionalmente ser substituidas entre una y tres veces independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consta de halógeno, nitro, C1- 4 alquilo halo- substituido, C1- 4 alquilo, amino, amina mono o di- C1- 4 alquilo- substituida, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hidroxilo, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, y $NHS(O)_2R_a$; o los dos sustituyentes de R_b se pueden unir para formar un anillo de 3- 10 miembros, opcionalmente substituido y que contiene, además de carbono, independientemente, 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de NR_a , O, S, SO, y SO_2 , tales sustituyentes pueden opcionalmente ser no saturados;
- R_1 es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C1- 10 alquilo, C1- 10 alquilo halo- substituido, C2- 10 alquenilo, C1- 10 alcoxilo, C1- 10 alcoxilo halo- substituido, azida, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_8)_q S(O)_tR_4$, hidroxilo, C1- 4 alquilo hidroxilo- substituido, arilo, aril- C1- 4 alquilo, aril- C2- 10 alquenilo, ariloxilo, aril- C1- 4 alquiloxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril- C2- 10 alquenilo,

heteroaril- C₁- 4 alquiloxilo, heterociclo, C₁- 4 alquilo heterocíclico, C₁- 4 alquiloxilo heterocíclico, C₂- 10 alquenilo heterocíclico, NR₄C(O)NR₄R₅, NR₄C(S)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅, C₂- 10 alquenilo C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁, C₂- 10 alquenilo C(O)R₁₁, C₂- 10 alquenilo C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q OC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q C(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q NR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_q NHS(O)₂R₁₃, (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅, y



- o dos fracciones de R₁ juntas pueden formar O- (CH₂)₅O, o un anillo saturado o no saturado de 5 a 6 miembros, y en donde las fracciones alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclo pueden opcionalmente ser substituidas;
- R₄ y R₅ son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C₁- 4 alquilo opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, aril- C₁- 4 alquilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, heteroaril- C₁- 4 alquilo opcionalmente substituido, heterociclo opcionalmente substituido, y C₁- 4 alquilo heterocíclico; o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros el cual puede opcionalmente comprender un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre;
- R₆ y R₇ son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C₁- 4 alquilo, heteroarilo, arilo, alquilarilo, y alquil- C₁- 4 heteroalquilo; o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros tal anillo puede opcionalmente contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, y tal anillo puede ser opcionalmente substituido;

1/60
80

R_a es seleccionado del grupo que consta de alquilo, arilo, aril- C_{1-4} alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_{1-4} alquilo, heterociclo, $COOR_a$, y una fracción de C_{1-4} alquilo heterocíclico, todas estas fracciones pueden ser opcionalmente substituidas;

R_g es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

5 R_9 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R_{10} es C_{1-10} alquilo $C(O)_2R_g$;

R_{11} es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, aril- C_{1-4} alquilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, heteroaril- C_{1-4} alquilo opcionalmente substituido, heterociclo opcionalmente substituido, y C_{1-4} alquilo heterocíclico opcionalmente substituido;

R_{13} es seleccionado del grupo que consta de C_{1-4} alquilo, arilo, aril- C_{1-4} alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_{1-4} alquilo, heterociclo, y C_{1-4} alquilo heterocíclico;

m es un entero con un valor de 0 a 4;

15 m' es 0, o un entero con un valor de 1 o 2;

q es 0, o un entero con un valor de 1 a 10;

s es un entero con un valor de 1 a 3; y

t es 0, o un entero con un valor de 1 o 2.

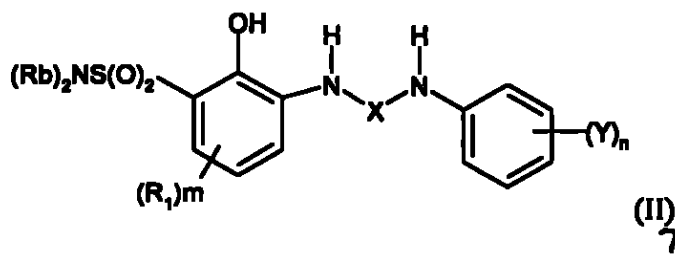
20 4. Un método según la reivindicación 1 en donde el compuesto que contiene fenol tiene una vida media de 2 horas o más.

5. Un método según la reivindicación 1 en donde el compuesto que contiene fenol tiene un valor de depuración Cl_{int} de uno o menos.

25

6. Un método según la reivindicación 1 en donde el compuesto que contiene fenol tiene un pK_a de 8.5 o menos.

7. Un método según la reivindicación 2 en donde el compuesto tiene una estructura según (II):



5 en donde:

R_b es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_a , C_1-5 alquilo, arilo, aril- C_1-4 alquilo, aril- C_2-4 alquenilo, cicloalquilo, cicloalquil- C_1-5 alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_1-4 alquilo, heteroaril- C_2-4 alquenilo, heterociclo, C_1-4 alquilo heterocíclico, y una fracción de C_2-4 alquenilo heterocíclico, todas estas fracciones pueden ser opcionalmente substituidas una a tres veces independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consta de halógeno, nitro, C_1-4 alquilo halo- substituido, C_1-4 alquilo, amino, amina mono o di- C_1-4 alquilo- substituida, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hidroxilo, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$, y $NHS(O)_2R_a$; o los dos sustituyentes de R_b se pueden unir para formar un

15 anillo de 3- 10 miembros, opcionalmente substituido y que contiene, además de carbono, independientemente, 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de NR_a , O, S, SO, y SO_2 , tales sustituyentes pueden opcionalmente ser no saturados;

R_a es seleccionado del grupo que consta de alquilo, arilo, aril- C_1-4 alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_1-4 alquilo, heterociclo, $COOR_a$, y una fracción de C_1-4 alquilo heterocíclico,

20 todas estas fracciones pueden ser opcionalmente substituidas;

m es un entero con un valor de 0 a 3;

m' es 0, o un entero con un valor de 1 o 2;

n es un entero con un valor de 0 a 5;

q es 0, o un entero con un valor de 1 a 10;

25 t es 0, o un entero con un valor de 1 o 2;

3/1/82
8-

s es un entero con un valor de 1 a 3;

R₁ es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C₁-10 alquilo, C₁-10 alquilo halo- sustituido, C₂-10 alquenilo, C₁-10 alcoxilo, C₁-10 alcoxilo halo- sustituido, azida, S(O)_tR₄, (CR₈R₈)_q S(O)_tR₄, hidroxilo, C₁-

5 4alquilo hidroxilo- sustituido, arilo, aril- C₁-4 alquilo, aril- C₂-10 alquenilo, ariloxilo, aril- C₁-4 alquiloxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril- C₂-10 alquenilo,

heteroaril- C₁-4 alquiloxilo, heterociclo, C₁-4alquilo heterocíclico, C₁-4alquiloxilo heterocíclico, C₂-10 alquenilo heterocíclico, (CR₈R₈)_q NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₅, C₂-10 alquenilo C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁,

10 C₂-10 alquenilo C(O)R₁₁, C₂-10 alquenilo C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_q OC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q NR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_q C(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_q

NR₄C(NR₅)R₁₁, CR₈R₈)_q NHS(O)₂R₁₃, y (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅; o dos fracciones de R₁ juntas pueden formar O- (CH₂)₅O, o un anillo saturado o no saturado de 5 a 6

miembros, en donde las fracciones de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclo

15 pueden ser opcionalmente substituidas;

R₄ y R₅ son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C₁-4 alquilo opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, aril- C₁-4alquilo

opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, heteroaril- C₁-4alquilo opcionalmente substituido, heterociclo, y C₁-4 alquilo heterocíclico; o R₄ y R₅ junto con el

20 nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros el cual puede opcionalmente comprender un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre;

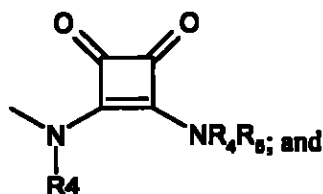
R₆ y R₇ son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, C₁-4 alquilo, heteroarilo, arilo, alquilarilo, y alquil- C₁-4 heteroalquilo; R₆ y R₇ junto con el

nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, tal anillo puede

25 opcionalmente contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, y tal anillo pueden ser opcionalmente substituido;

Y es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, C₁-10 alquilo halo- substituido, C₁-10 alquilo, C₂-10 alquenilo, C₁-10 alcoxilo, C₁-10 alcoxilo halo-

- substituido, azida, $(CR_8R_9)_qS(O)_tR_a$, $(CR_8R_9)_qOR_a$, hidroxilo, C_1-4 alquilo hidroxilo-substituido, arilo, aril- C_1-4 alquilo, ariloxilo, aril- C_1-4 alquiloxilo, aril- C_2-10 alquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril- C_1-4 alquiloxilo, heteroaril- C_2-10 alquenilo, heterociclo, C_1-4 alquilo heterocíclico, C_2-10 alquenilo heterocíclico, $(CR_8R_9)_qNR_4R_5$, C_2-10 alquenilo $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_9)_qC(O)R_{11}$, C_2-10 alquenilo $C(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_qC(O)OR_{11}$, C_2-10 alquenil $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_9)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_qNHS(O)_2R_{13}$, $(CR_8R_9)_qS(O)_2NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_qC(NR_4)NR_4R_5$, y $(CR_8R_9)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; o dos fracciones Y juntas pueden formar $O-(CH_2)_5-O$, o un anillo saturado o no saturado de 5 a 6 miembros en donde los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, alquilo heterocíclico pueden ser opcionalmente substituidos; R_8 es hidrógeno o C_1-4 alquilo; R_9 es hidrógeno o un C_1-4 alquilo; R_{10} es C_1-10 alquilo $C(O)_2R_8$; R_{11} es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, C_1-4 alquilo opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, aril- C_1-4 alquilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, heteroaril- C_1-4 alquilo opcionalmente substituido, heterociclo opcionalmente substituido, y C_1-4 alquilo heterocíclico opcionalmente substituido; R_{13} es seleccionado del grupo que consta de C_1-4 alquilo, arilo, aril- C_1-4 alquilo, heteroarilo, heteroaril- C_1-4 alquilo, heterociclo, C_1-4 alquilo heterocíclico, y



X es $C=O$;

o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo.

8. Un método según la reivindicación 7 en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consta de:

84 5/87

N- (2- Hidroxi- 3- aminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2- bromofenil) urea;
 N- (2- Hidroxi- 3- aminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2,3- diclorofenil) urea;
 N- [2- Hidroxi- 3- (N'',N''- dimetil)- aminosulfonil- 4- clorofenil]- N'- (2,3- diclorofenil) urea;

5 N- (2- Hidroxi- 3- N'',N''- dimetilaminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2- bromofenil) urea;
 N- (2- Hidroxi- 3- N''- metilaminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2- bromofenil) urea;
 N- (2- Hidroxi- 3- N''- metilaminosulfonil- 4- clorofenil)- N'- (2,3- diclorofenil)urea;
 N- [4- cloro- 2- hidroxil- 3- [N''- (2- metoxietil)aminosulfonil]fenil]- N'- (2,3- diclorofenil) urea;

10 1- (4- Cloro- 2- hidroxil- 3- metanosulfonil- fenil)- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea;
 1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxil- 3- metanosulfonil- fenil)- urea;
 1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxil- 3- propil- fenil)- urea;
 1- (2- Bromo- fenil)- 3- [4- ciano- 2- hidroxil- 3- (1- metil- butil)- fenil]- urea;
 1- (2- Bromo- fenil)- 3- (4- ciano- 2- hidroxil- 3- isobutil- fenil)- urea;

15 1- (3- Bromo- 4- ciano- 2- hidroxil- fenil)- 3- (2- bromo- fenil)- urea;
 1- (4- Cloro- 2- hidroxil- 3- metanosulfonil- fenil)- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea;
 {6- Cloro- 3- [3- (2,3- dicloro- fenil)- ureido]- 2- hidroxil- fenil}- metanosulfonamida;
 3- [3- (2- Bromo- fenil)- ureido]- 6- cloro- 2- hidroxil- benzamida;
 6- Cloro- 3- [3- (2,3- dicloro- fenil)- ureido]- 2- hidroxil- N- fenil- benzamida;

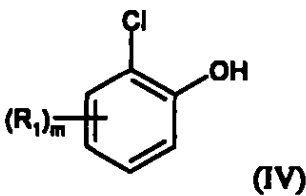
20 1- [4- Cloro- 2- hidroxil- 3- (1- morfolin- 4- il- metanoil)- fenil]- 3- (2,3- dicloro- fenil)- urea;
 6- Cloro- 3- (3,4- dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 2- hidroxil- bencenosulfonamida;

3- (3,4- Dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 2- hidroxil- benzonitrilo;

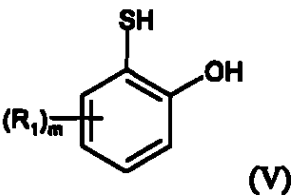
25 3- (3- Fluoro- 2- hidroxil- fenilamino)- 4- fenilamino- ciclobut- 3- eno- 1,2- diona;
 4- (3,4- Dioxo- 2- fenilamino- ciclobut- 1- enilamino)- 3- hidroxil- benzonitrilo; y
 3- (2- Hidroxil- 4- nitro- fenilamino)- 4- fenilamino- ciclobut- 3- eno- 1,2- diona.

9. Un método para sintetizar un compuesto que contiene fenol según la reivindicación

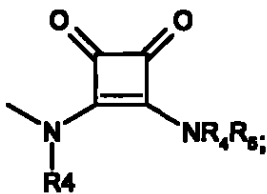
30 3 que comprende los pasos de convertir un cloruro de arilo según la fórmula (IV)



en un tiol según la fórmula (V):



- 5 en donde R₁ es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, S(O)_tR₄, (CR_gR_g)_q S(O)_tR₄, C₁- 4 alquilo hidroxilo- sustituido, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril- C₂- 10 alquenilo, C(O)NR₄R₅, C(O)OH, C(O)OR_g, NR₄C(O)NR₄R₅, NR₄C(S)NR₄R₅, (CR_gR_g)_qC(O)NR₄R₅, (CR_gR_g)_q C(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R_g, (CR_gR_g)_q C(O)R₁₁, (CR_gR_g)_q C(O)OR₁₁, (CR_gR_g)_q OC(O)R₁₁, (CR_gR_g)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR_gR_g)_q C(NR₄)NR₄R₅, (CR_gR_g)_q NR₄C(NR₅)R₁₁, (CR_gR_g)_q NHS(O)₂R₁₃, (CR_gR_g)_q S(O)₂NR₄R₅, y
- 10

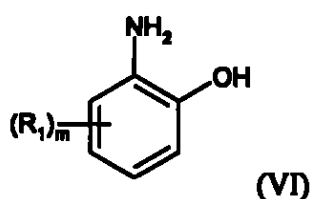


y

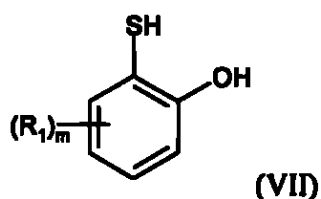
m es un entero entre 1 y 4.

15

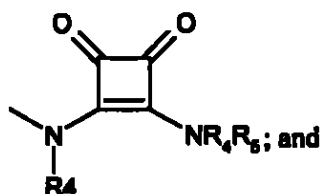
10. Un método para sintetizar un compuesto que contiene fenol según la reivindicación 3 que comprende el paso de convertir una anilina según la fórmula (VI)



en un tiol según la fórmula (VII)



- 5 en donde R_1 es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, $S(O)_t R_4$, $(CR_g R_g)_q S(O)_t R_4$, C_{1-4} alquilo hidroxilo- sustituido, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril- C_{2-10} alquenilo, $C(O)NR_4 R_5$, $C(O)OH$, $C(O)OR_8$, $NR_4 C(O)NR_4 R_5$, $NR_4 C(S)NR_4 R_5$, $(CR_g R_g)_q C(O)NR_4 R_5$, $(CR_g R_g)_q C(O)NR_4 R_{10}$, $S(O)_3 R_8$, $(CR_g R_g)_q C(O)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q C(O)OR_{11}$, $(CR_g R_g)_q OC(O)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q NR_4 C(O)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q C(NR_4)NR_4 R_5$, $(CR_g R_g)_q NR_4 C(NR_5)R_{11}$, $(CR_g R_g)_q NHS(O)_2 R_{13}$, $(CR_g R_g)_q S(O)_2 NR_4 R_5$, y
- 10



m es un entero entre 1 y 4.

RESUMEN

Se divulgan métodos para sintetizar compuestos que contienen fenol.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

To:
STEPHEN VENETIANER
UW2220
709 SWEDELAND ROAD
KING OF PRUSSIA, PENNSYLVANIA 10408

Date of mailing
(day/month/year)

25 OCT 2002

Applicant's or agent's file reference
P51259

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US02/10038

International filing date (day/month/year)
27 Mar 2002

Priority date (day/month/year)
30 Mar 2001

Applicant
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

05 SEP 02

2. That date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is AFTER the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.

☐ (if applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/
Assistant Commissioner for Patent, Box PCT
Washington, D.C. 20231 Attn: RO/US

Facsimile No. 703-305-3230
Form PCT/IPEA/402 (July 1998)

Authorized officer
Sigfried Hostad

Telephone No. 703-305-3680

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/079122 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/17,
31/275, C07C 255/60, 273/18, 273/34

(21) International Application Number: PCT/US02/10038

(22) International Filing Date: 27 March 2002 (27.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/280,411 30 March 2001 (30.03.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; UW2220, 709 Swedeland Road, King of
Prussia, PA 19406 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PALOVICH,
Michael, R. [US/US]; 1250 Collegeville Road, Col-
legeville, PA 19426 (US). WIDDOWSON, Katherine,
L. [CA/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA
19406 (US).

(74) Agent: VENETIANER, Stephen; UW2220, 709 Swede-
land Road, King Of Prussia, PA 10406 (US).

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KH, LS, MW, MZ, SD, SI, 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, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

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

(88) Date of publication of the international search report:
28 November 2002

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

WO 02/079122 A3

(54) Title: METHODS OF SYNTHESIZING PHENOL-CONTAINING COMPOUNDS

(57) Abstract: This invention relates to the method of placing a sulfone or sulfonamide group ortho to a phenol in a drug substance in order to increase the metabolic stability and the half-life of the compound, while maintaining the acidity of the phenol. Methods of synthesizing phenol-containing compounds are also disclosed.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US01/10088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(Y) : A61K 31/17, 31/375; C07C 245/50, 273/18, 275/34

US CL : 514/508, 507; 558/419; 564/49

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)

U.S. : 514/508, 507; 558/419; 564/49

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 practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/35442 A1 (JIN et al.) 22 June 2000, see entire document.	1-8
Y		1-10
Y	MARCH, Jerry. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. New York: McGraw-Hill Book Company. 1968, pages 500, 501 and 512.	9, 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents	* Documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
* "A" Document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "X" Document of particular relevance; the claimed invention appears to be embodied in, or appears to be embodied to involve an inventive step when the document is taken alone
* "B" earlier document published on or after the international filing date	* "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
* "T" 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)	* "Z" Document number of the same patent family
* "U" 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	

Date of the actual completion of the international search

28 AUGUST 2002

Date of mailing of the international search report

03 OCT 2002

Name and mailing address of the ISA/US
Communications of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20531

Facsimile No. (703) 505-8850

Authorized officer

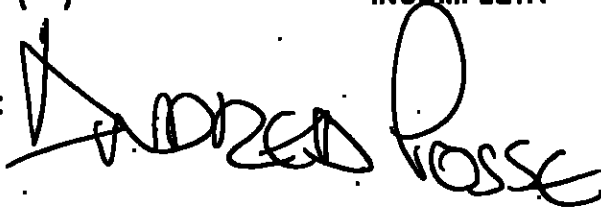
Doretha Lawrence for
PETER G. O'SULLIVAN

Telephone No. (703) 505-1885

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	(X)	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	()
- Descripción de la invención.	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	()
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:



Fecha:

Folios 22 y 23.
Extrac-fo



944
92

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N° 09973

ASUNTO:	Radicación N°	03-85519
	Solicitud internacional	PCT/US2002/10038
	Fecha inicio fase nacional	30/10/2003
	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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

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.

4 NOV. 2003

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