



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

0441364

54. TÍTULO Acil sulfonamidas como Inhibidores de sulfatasa
Esteroides

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 311/51 // A61K 31/18

71. SOLICITANTE Novartis AG.

DOMICILIO Basilea, Suiza

74. APODERADO Simena Escobar Uribe

22. BOGOTÁ, D. C., Mayo 5, 2004.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 040413e4 00000000 Fecha : 2:5
Fecha (hoy) : 2004-05-01 10:20:57
Transmite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI- 411 PRESENTAC
Dependencias: 2004 División de Nuevas Creaciones

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056
Basilea

C.C. ☐

NIT ☐

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

C.E. ☐

Otro ☐

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41616241111 Fax: 41613227532

Número

E-mail

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

C.C. ☒

NIT ☐

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

C.E. ☐

Otro ☐

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

Número 39.779.452.T.P.68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/11140**

Fecha **Octubre 4, 2002**

Publicación Internacional No. **WO 03/031397 A1**

Fecha **Abril 17, 2003**

6 TÍTULO (54)

ACILSULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE SULFATASA
ESTEROIDE

7

Clasificación Internacional (51)

C07C 311/51 // A61K31/38.

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

REINO UNIDO

REINO UNIDO

REINO UNIDO

REINO UNIDO

REINO UNIDO

REINO UNIDO

(32) Fecha

Octubre 5, 2001

Octubre 5, 2001

Octubre 16, 2001

Noviembre 12, 2001

Noviembre 12, 2001

Noviembre 14, 2001

Mayo 20, 2002

(31) Número de Solicitud

0124027.4

0124028.2

0124839.2

0127173.3

0127174.1

0127343.2

0211524.4

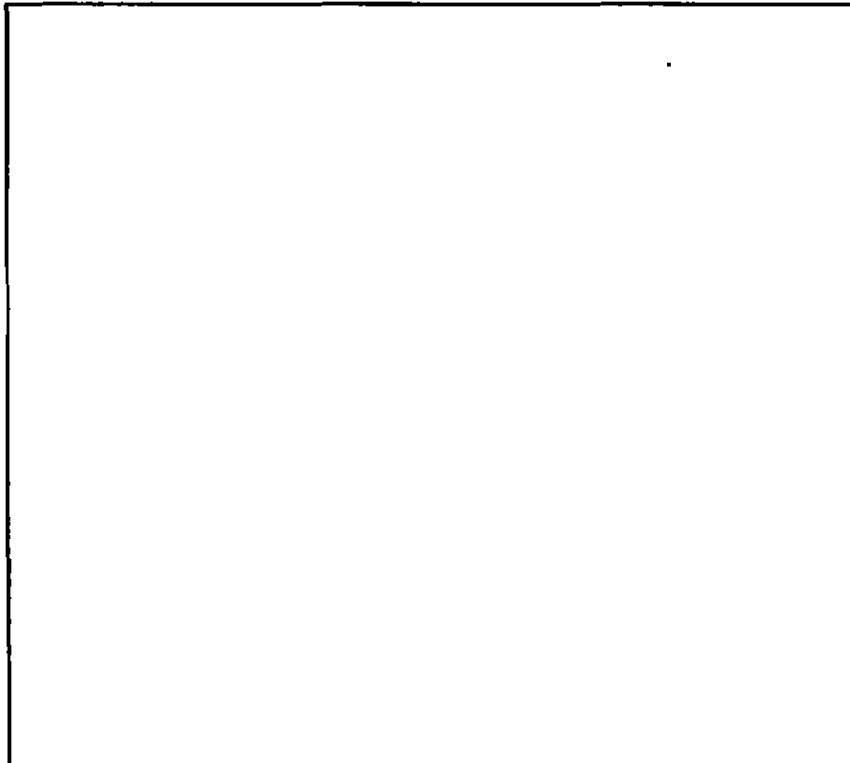
9

Comprobante de pago No. 04 - 33.948

Fecha Abril 28, 2004

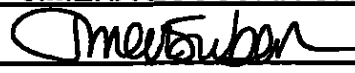
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No: 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de 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 * Copia de la notificación de la inscripción de un cambio y de la Opinión Escrita

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

As. 2642/PCT

9642

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicacion : 3-041364
Fecha (Act): 2004-05-05 16:23:59
Tramite : 611 PCT-PATENT 3/9 FASE Nul 411 Patentinul
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS
Folios: 255

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 33,946
FECHA : ABRIL 28 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4992970	27/04/2004	8,251,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

HORVATH, Amarylla

(Schönbrunnerstrasse 293/2/2, A-1120 Wien, Austria);

2.)

LEHR, Philipp

(Technikerstrasse 30/18, A-2340 Moedling, Austria);

3.)

NUSSBAUMER, Peter

(Kaiserin Elisabeth-Strasse 5/9, A-2344 Maria Enzersdorf, Austria);

4.)

SCHREINER, Erwin, Paul

(Anton Baumgartner Strasse 125/4/02, A-1230 Wien, Austria).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"ACILSULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE SULFATASA ESTEROIDE"**.

Clase: C07C 311/51


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

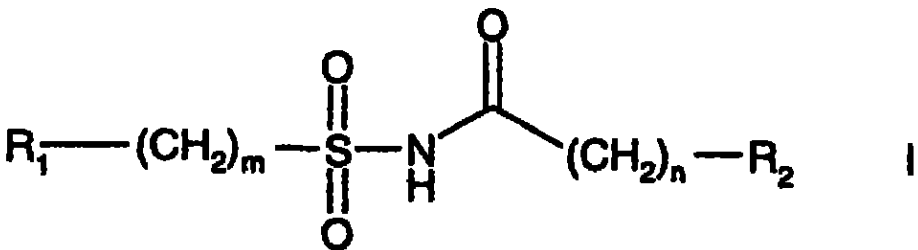
T.P. 68.228

Cod. 5376

RESUMEN

Un compuesto de la fórmula (I) en donde R₁ es haloalquilo, alquenilo, fenilo, tlenilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (1,2-
5 dihidrobenzopirranilo) o arilo (C₆₋₁₈), y R₁ o R₂ independientemente uno del otro son cicloalquilo(C₄₋₈) substituido, un sistema cicloalquilo de conexión substituido, piperidina substituida, tetrahidropiridina substituida, o un sistema heterocíclico de conexión substituido, útil como un farmacéutico.

10



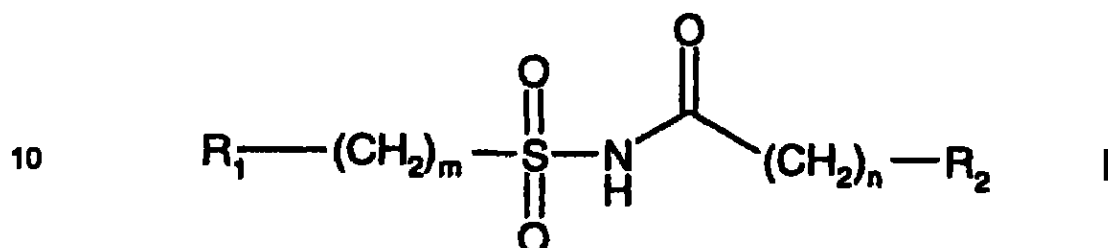
15

20

ACILSULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE SULFATASA ESTER IDE

La presente invención se refiere a acilsulfonamidas, por ejemplo, útiles en el tratamiento de padecimientos mediados por la
 5 acción de la sulfatasa esteroide.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula

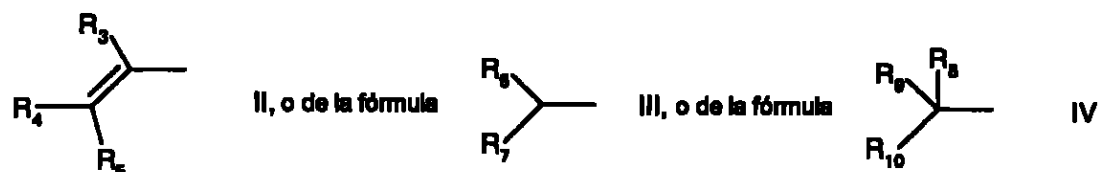


en donde

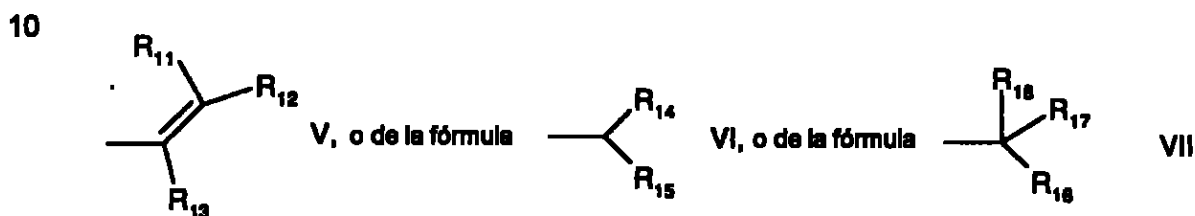
R_1 es haloalquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquenilo(C_{2-6}) substituido
 15 por fenilo, no substituido o substituido por 1 hasta 5 substituyentes
 - tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (esto es, 1,2-dihidrobenzopiranilo) o arilo(C_{6-10}), en donde los substituyentes son seleccionados del grupo que consiste de
 - halógeno, nitro, di-alquilamino(C_{1-4}), ciano, alquilo(C_{1-6}),
 20 haloalquilo(C_{1-4}), fenilcarbonilamino-alquilo(C_{1-4}) no substituido, alcoxi(C_{1-4}), haloalcoxi(C_{1-4}), aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo(C_{1-4}), alquilcarbonilo(C_{1-4}), alcoxicarbonilo(C_{1-4}), fenilo no substituido, carboxilo, y fenilcarbonilamino-alquilo(C_{1-4}) substituido por fenilo o fenilo substituido, en donde los
 25 substituyentes fenilo son seleccionados del grupo que consiste de

- halógeno, nitro, di-alquilamino(C₁₋₄), ciano, alquilo(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₄), alcoxí(C₁₋₄), haloalcoxí(C₁₋₄), aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₄), alquilcarbonilo(C₁₋₄), alcoxycarbonilo(C₁₋₄) y carboxilo, o

5 R₁ es un grupo de la fórmula



R₂ es un grupo de la fórmula



10 R₃ y R₁₃ independientemente de cada uno son hidrógeno, hidroxí, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxí(C₁₋₄), fenilo o fenoxí, al menos uno de

- R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
 - R₁₁ y R₁₂ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- independientemente de cada uno son un sustituido

20 - sistema cicloalquilo de conexión,

- cicloalquilo(C₄₋₈),
- piperidina, tetrahidropiridina, o

- sistema heterocíclico de conexión,

en donde los sustituyentes son seleccionados del grupo que

25 consiste de

- alcoxicarbonilamino(C₁₋₆),
alcoxicarbonil(C₁₋₆)(alquil(C₁₋₄))amino,
alcoxicarbonil(C₁₋₆)(alquenil(C₂₋₄))amino,
cicloalquilcarbonilamino(C₃₋₈),
5 cicloalquilcarbonil(C₃₋₈)(alquil(C₁₋₄))amino,
cicloalquilcarbonil(C₃₋₈)(alquenil(C₂₋₄))amino,
alcoxicarboniloxi(C₁₋₆),
fenil-alquilcarboniloxi(C₁₋₄), en donde fenilo está no substituido o
substituido y en donde los substituyentes son como se definió arriba
10 por fenilo substituido,
fenilsulfonilo, en donde fenilo está no substituido o substituido y en
donde los substituyentes son como se definió arriba por fenilo
substituido,
alquilo(C₄₋₈), por ejemplo, alquilo(C₆₋₈),
15 hidroxialquilo(C₁₋₄),
hidroxialquilo(C₁₋₄) substituido por fenilo, en donde fenilo está no
substituido o substituido y en donde los substituyentes son como se
definió arriba por fenilo substituido,
alcoxicarbonil(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₄),
20 cicloalcoxicarbonil(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄),
alcoxicarbonilamino(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₄),
cicloalquilcarbonilamino(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄),
fenilo o fenilo substituido, en donde los substituyentes son como se
definió arriba por fenilo substituido,
25 heterociclilo que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo y 1 hasta 4

heteroátomos seleccionados de N, O, S, por ejemplo, oxadiazolilo,
cicloalcoxicarbonilo(C₃₋₈),
cicloalquil(C₃₋₈)alquilcarbonilo(C₁₋₄), en donde cicloalquilo está no
substituido o substituido por hidroxilo,

- 5 fenilcarbonilo, en donde fenilo está no substituido o substituido y en
donde los substituyentes son como se definió arriba por fenilo
substituido,
cicloalquilaminocarbonilo(C₃₋₈),
cicloalquil(C₃₋₈)(alquil(C₁₋₄))aminocarbonilo,
- 10 cicloalquil(C₃₋₈)(alquenoil(C₂₋₄))aminocarbonilo, y
alcoxicarbonilo(C₁₋₈),

R₃, R₈, R₁₃ y R₁₈ independientemente de cada uno son hidrógeno,
hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fenilo o fenoxi,
YA SEA

- 15 R₄ o R₁₉, respectivamente, independientemente de cada uno son
hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fenilo
o fenoxi, y al menos uno de
 - R₈ y R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
 - R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- 20 independientemente de cada uno tiene el significado de R₄ y R₈ junto
con el átomo de carbono al cual están enlazados, como se definió
arriba,

O

al menos uno de

- 25 - R₈ y R₁₀ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados,

- R₁₆ y R₁₇ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados, son cicloalquilo(C₃₋₆), y
R₈ o R₁₈, respectivamente, independientemente de cada uno son un sustituido
- 5 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₆), piperidina sustituida, tetrahidropiridina, o un sistema heterocíclico de conexión,
en donde los sustituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes,
- 10 R₈ y R₁₈ independientemente de cada uno son haloalquilo(C₁₋₆), arilo(C₆₋₁₀) no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes arilo son como se definió arriba, o un sustituido
 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₆), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión,
- 15 en donde los sustituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, o
R₈ y R₁₈ independientemente de cada uno son amino sustituido por un sustituido
 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₆), piperidina,
- 20 tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión,
en donde los sustituyentes son como se definió arriba para el grupo correspondiente,
R₇ y R₁₄ independientemente de cada uno son un sustituido
 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₆), piperidina,
- 25 tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión, en donde los

substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes,

o R_7 y R_{14} independientemente de cada uno son amino sustituido por un sustituido

- 5 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C_{4-8}), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión, en donde los substituyentes son como se definió arriba para el grupo correspondiente,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4, tal como 0 ó 1,

- 10 n es 0, 1, 2, 3 ó 4, tal como 0 ó 1, y

Si

m y/o n son diferentes a 0,

ENTONCES

- R_1 , si m es diferente a 0, y R_2 , n es diferente a 0,
15 independientemente del otro tiene el significado como se define arriba, y adicionalmente puede ser piperazina substituida, en donde los substituyentes son como se definió arriba para piperidina substituida; y

- un sistema cicloalquilo de conexión substituido está substituido
20 como se definió arriba para un sistema cicloalquilo de conexión substituido, y adicionalmente puede estar substituido por oxo y/o alquilo(C_{1-4}); y

Si

R_1 es un substituido

- 25 - sistema de anillo cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C_{4-8}),

piperidina, tetrahidropiridina, o un sistema de anillo heterociclilo de conexión, en donde los sustituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, o si R_1 es adicionalmente piperazina, si m es diferente a 0,

5 **ENTONCES**

R_2 tiene el significado como se definió arriba y adicionalmente puede ser haloalquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}) no sustituido, alquenilo(C_{2-6}) sustituido por fenilo, no sustituido o por 1 hasta 5 sustituyentes sustituido

10 - tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (esto es, 1,2-dihidrobenzopiranilo) o arilo(C_{6-10}), en donde los sustituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, y

SI

15 m es 0, n es 0 y R_2 es sustituido cicloalquilo(C_{4-6}) o un sistema de anillo sustituido de conexión, en donde los sustituyentes son como se definieron arriba,

ENTONCES

R_1 es otro haloalquilo(C_{1-6}).

20 En un compuesto de fórmula I al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un sistema de anillo cicloalquilo de conexión sustituido, cicloalquilo(C_{4-6}) sustituido, piperidina sustituida, tetrahidropiridina sustituida, piperazina sustituida, o un sistema de anillo heterociclilo de conexión sustituido, en donde los sustituyentes son como se definió arriba
25 por los grupos correspondientes, está presente. En un compuesto de

la fórmula I m es preferiblemente 0 ó 1, y n es preferiblemente 0 ó 1.

Si no se especifica de otra manera en la presente

- cicloalquilo incluye, por ejemplo, cicloalquilo(C₃₋₈) no conectado, tal como cicloalquilo(C₄₋₆),
- 5 - heterociclilo incluye heterociclilo que tiene de 5 hasta 6 miembros en el anillo y 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, S u O, opcionalmente anillado con otro anillo (sistema), tal como piperidina, tetrahidropiridina, piridina, piperazina, tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo, oxadiazolilo,
- 10 arilo que incluye arilo(C₆₋₁₀), por ejemplo, arilo(C₆₋₁₂), tal como naftilo, fenilo.

Un sustituyente enlazado a ciclohexilo, un anillo piperidina, tetrahidropiridina o piperazina en un compuesto de la fórmula I puede estar en cualquier posición con respecto al grupo sulfonamida, o con respecto a un grupo -(CH₂)_m- o -(CH₂)_n-, también enlazado a tal anillo, por ejemplo, en la posición 2, 3 ó 4; y está preferiblemente en la posición 3 ó 4.

Un sistema de cicloalquilo de conexión incluye cicloalquilo(C₅₋₁₂) de conexión, tal como cicloalquilo(C₆₋₈), en donde la conexión opcionalmente comprende un heteroátomo, tal como N, por ejemplo, incluye cicloalquilo anillado con otro sistema de anillo, por ejemplo, anillado con un cicloalquilo(C₅₋₁₂), tal como decalina y/o fenilo, por ejemplo, incluyendo

- decalina conectada por alquilo, por ejemplo, metilo, tal como adamantilo,

- ciclohexilo o cicloheptilo, conectado por alquilo(C₁₋₄), por ejemplo, conectado por un grupo -CH₂- CH₂-,
- cicloheptilo o ciclooctilo conectado por un grupo amina,
- ciclohexilo o cicloheptilo conectado por una cadena alquilo, por ejemplo, cadena alquilo(C₂₋₄) interrumpida por un heteroátomo, tal como nitrógeno, por ejemplo, un grupo -CH₂-NH-CH₂-,
- cicloheptilo conectado por una cadena de alquilo, por ejemplo, cadena alquilo, la cual está interrumpida por un heteroátomo, tal como nitrógeno, por ejemplo, un grupo -CH₂-NH-CH₂- y cuya conexión cicloheptilo está anillada además con fenilo.

Un sistema heterocíclico de conexión sustituido incluye una piperidina conectada, por ejemplo, conectado por alquilen(C₁₋₄), tal como etileno.

Naftilo incluye, por ejemplo, naf-1-ilo, naft-2-ilo, por ejemplo, no sustituido o sustituido por di-alquilamino(C₁₋₄). Tiofenilo, incluyen por ejemplo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, por ejemplo, sustituido por 1 hasta 3 halógenos. Benzotiazolilo, por ejemplo, incluye benzotiazol-2-ilo, por ejemplo, sustituido por alcoxi(C₁₋₄). Cromanilo, por ejemplo, incluye croman-6-ilo, por ejemplo, sustituido por alquilo(C₁₋₄). Piridina incluye piridina sustituida por halógeno y está enlazada al (opcionalmente (CH₂)_m o _n)carbonilo o grupo (opcionalmente (CH₂)_m o _n)sulfonilo en un compuesto de la fórmula I por medio de un átomo de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde al menos uno de

- R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₉ y R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,

- 5 - R₆,
- R₇,
- R₁₄, o
- R₁₅

es un sistema cicloalquilo de conexión substituido, y los otros
10 substituyentes son como se definió arriba, tal como un compuesto de
la fórmula I_{P3}, I_{P4}, I_{P5}, I_{P11}, o I_{P12} como se define abajo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un
compuesto de la fórmula I, en donde al menos uno de

- R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- 15 - R₉ y R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, o
- R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₆,
- R₇,
- 20 - R₁₄, o
- R₁₅

es cicloalquilo(C₄₋₉) substituido, y los otros substituyentes son como
se definió arriba, tal como un compuesto de la fórmula I_{P2}, I_{P6}, I_{P7} o
I_{P10} como se define abajo.

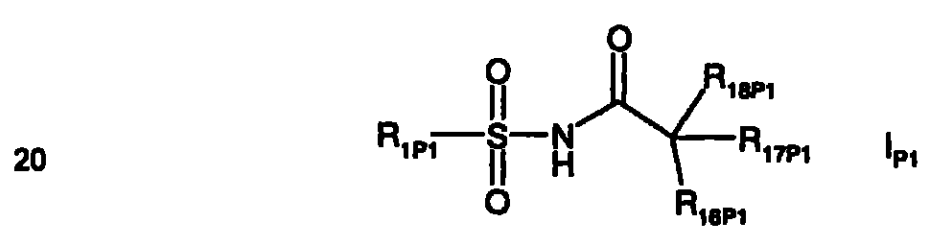
25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un

compuesto de la fórmula I, en donde al menos uno de

- R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₉ y R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, o
- 5 - R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₆,
- R₇,
- R₁₄, o
- R₁₅

10 es piperidina substituida, tetrahidropiridina substituida, o un sistema heterocíclico de conexión substituido, y, si m es diferente a 0 y/o n es diferente a 0, adicionalmente puede ser piperazina, y los otros substituyentes son como se definió arriba, tal como un compuesto de la fórmula I_{P1}, I_{P4}, I_{P5}, I_{P8}, I_{P9}, I_{P12}, I_{P13} o I_{P14} como se define abajo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I el cual es un compuesto de la fórmula



en donde R_{1P1} como se define en R₁ arriba, y R_{16P1} y R_{17P1} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina substituida o tetrahidropiridina substituida, en donde los substituyentes son como se definió arriba por piperidina substituida.

En un compuesto de la fórmula I_{P1} preferiblemente
R_{1P1} es tienilo sustituido o no sustituido, benzotiazolilo, cromanilo,
fenilo o naftilo,

R_{16P1} y R_{17P1} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados
5 son piperidina o tetrahidropiridina, preferiblemente piperidina,
sustituida

a) en el átomo de nitrógeno del anillo por sustituyentes
seleccionados del grupo que consiste de

- 10 - alcoxycarbonilo(C₁₋₆), por ejemplo, BOC (esto es,
tert.butoxicarbonilo),
- alcoxycarbonil(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₄), por ejemplo,
tert.butoxicarbonilmetilo,
- fenilo no sustituido o sustituido, en donde los
sustituyentes son como se definió para fenilo anteriormente,
- 15 - alquilcarbonilo(C₁₋₆) o fenilcarbonilo, cicloalquil(C<sub>3-
6</sub>)alquilcarbonilo(C₁₋₄),
- heterociclilo, por ejemplo, piridina, tal como piridin-2-il, por
ejemplo, sustituido por nitro,

mas preferiblemente piperidina sustituida en el átomo de
20 nitrógeno por BOC, o fenilo no sustituido o sustituido,

y opcionalmente

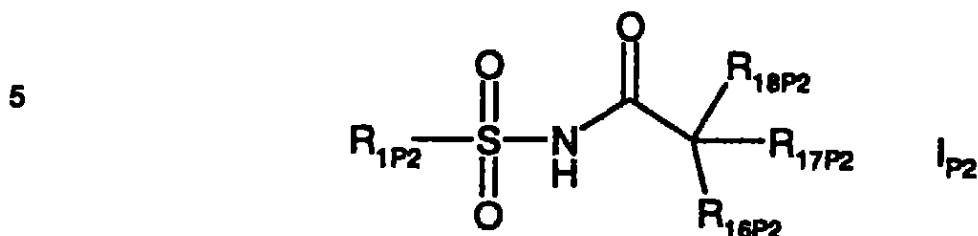
b) sustituido además al átomo de carbono del anillo por alquilo(C<sub>1-
4</sub>).

y

25 R_{18P1} es hidrógeno, fenilo o alquilo(C₁₋₄), más preferiblemente

hidrógeno o fenilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I el cual es un compuesto de la fórmula



en donde R_{1P2} de R_1 como se definió arriba, R_{18P2} y R_{17P2} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son cicloalquilo(C_{4-7})
 10 substituido, en donde los substituyentes son como se definió arriba por cicloalquilo substituido, y R_{18P2} tiene el significado de R_{18} como se definió arriba.

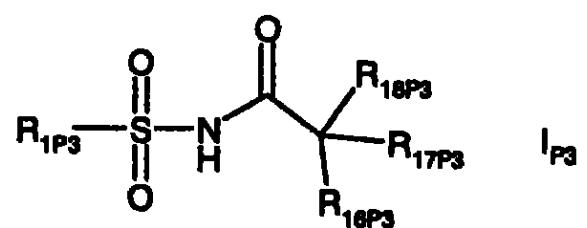
En un compuesto de la fórmula I_{P2} preferiblemente

- R_{1P2} es fenilo substituido o no substituido, naftilo, alquenilo (por
 15 ejemplo, substituido por fenilo), o tienilo.

- R_{18P2} y R_{17P2} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son ciclohexilo substituido por
 alcoxycarbonilamino(C_{1-6})alquilo(C_{1-4}), alcoxycarbonilamino(C_{1-6}),
 alcoxycarbonil(C_{1-6})-(alquil(C_{1-4}))amino, alcoxycarbonil(C_{1-6})(alquenil(C_{2-4}))amino,
 20 cicloalquilcarbonil(C_{3-6})-(alquil(C_{1-4}))amino, cicloalquilcarbonilamino(C_{3-6})alquilo(C_{1-4}), alquilcarbonilamino(C_{1-6})-alquilo(C_{1-4}), cicloalquil(C_{3-6})alquil(C_{1-4})-carboniloxi, cicloalquil(C_{3-6})alquilcarboniloxi(C_{1-4}), cicloalquil(C_{3-6})(alquil(C_{1-4}))aminocarbonilo, fenilcarbonilo, o heterociclilo que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo y
 25 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, por ejemplo,

oxadiazolilo, más preferiblemente substituido por alcoxycarbonilamino(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₄) o alcoxycarbonilamino(C₁₋₆), R_{18P2} es hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I el cual es un compuesto de fórmula



- 10 en donde R_{1P3} tiene el significado de R₁ como se definió arriba, R_{18P3} y R_{17P3} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión substituido; en donde los substituyentes son como se definió arriba para un sistema de anillo cicloalquilo de conexión, y
- 15 R_{18P3} tiene el significado de R₁₈ como se definió arriba.

En un compuesto de la fórmula I_{P3} preferiblemente

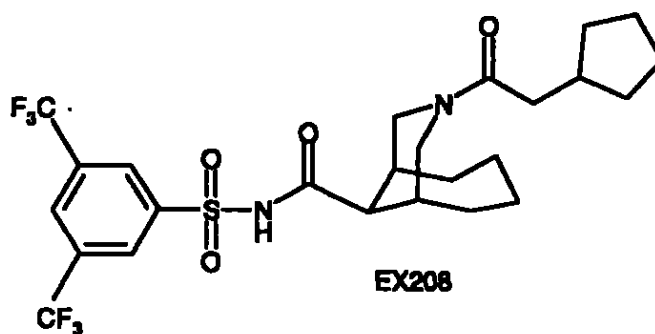
- R_{1P3} es fenilo no substituido o substituido o tienilo.
- R_{18P3} y R_{17P3} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión el cual está
- 20 substituido por
 - alquilo(C₄₋₁₂),
 - alquilo(C₁₋₆), substituido por hidroxil, fenilo,
 - fenilo no substituido y fenilo substituido, en donde los substituyentes son como se definió arriba para fenilo
 - 25 substituido,

- alcóxicarbonilamino(C₁₋₆), por ejemplo, ter.butoxicarbonilamino,
- alcóxicarbonil(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₆),
- cicloalquilcarbonil(C₃₋₆)alquilo(C₁₋₆),
- 5 - cicloalcoxycarbonil(C₃₋₆)alquilo(C₁₋₆),
- alquilcarbonilo(C₁₋₆) en donde alquilo es no sustituido o sustituido, por ejemplo, por hidroxilo,
- cicloalquilo(C₃₋₆),
- cicloalquilamino(C₃₋₆)alquilo(C₁₋₆),

10 más preferiblemente sustituido por alcóxicarbonilo(C₁₋₆), tal como BOC, alquilo(C₄₋₆), tal como pentilo o alcóxicarbonilamino(C₁₋₆), por ejemplo, ter.butoxicarbonilamino.

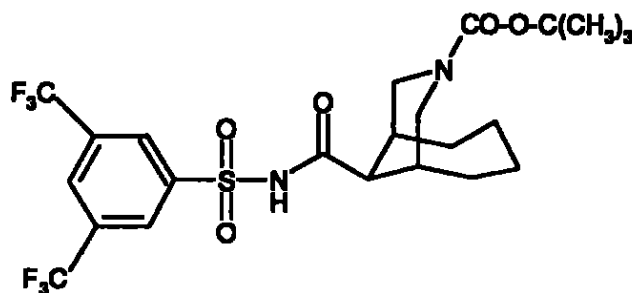
- R_{18P3} es hidrógeno, tal como un compuesto de fórmula

15



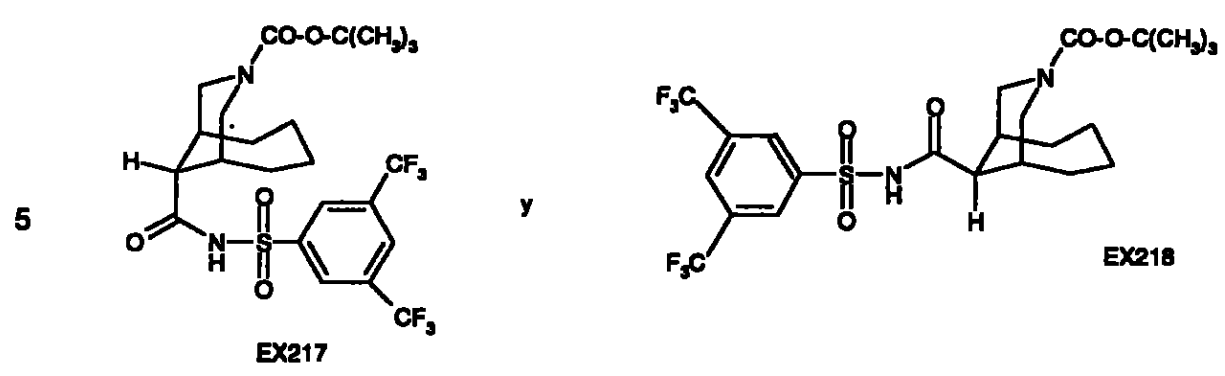
o de fórmula

20



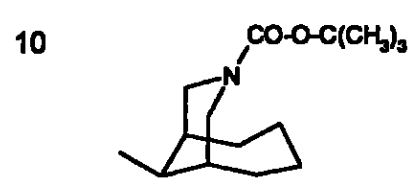
25

incluyendo isómeros puros de la fórmula



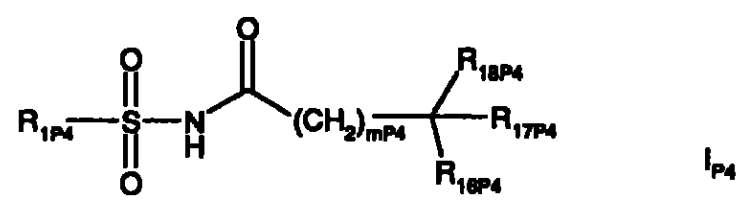
y mezclas de los mismos.

Los compuestos comprenden un grupo de fórmula



normalmente se obtienen en la configuración de un compuesto de la fórmula EX217.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I el cual es un compuesto de fórmula



en donde

R_{1P4} tiene el significado de R₁ como se definió arriba, R_{16P4} y R_{17P4} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión substituido o piperidina substituida, un sistema heterocíclico de conexión substituido, piperazina substituida, o tetrahidropiridina substituida, en donde los

substituyentes son como se definió arriba para grupos correspondientes y en donde piperazina está substituida por grupos como se define arriba para piperidina substituida,

R_{18P4} tiene el significado de R_{18} como se definió arriba, y

5 m_{P4} es 1, 2, 3 ó 4.

En un compuesto de la fórmula I_{P4} preferiblemente

R_{1P4} es fenilo no substituido o substituido o tienilo.

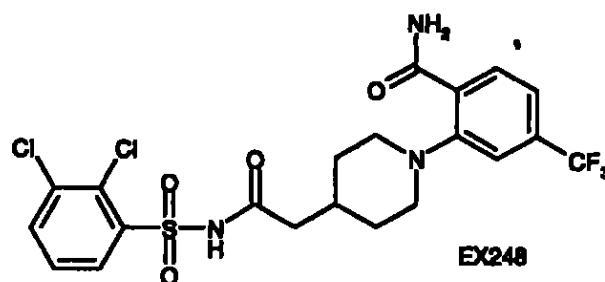
R_{16P4} y R_{17P4} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión substituido, 10 piperidina substituida o piperidina de conexión substituida, más preferiblemente un sistema de anillo cicloalquilo de conexión substituido o piperidina substituida, en donde los substituyentes son seleccionados de

- a)
- alcoxicarbonilo (C_{1-6}), por ejemplo, BOC,
 - 15 - alcoxicarbonil(C_{1-6})alquilo(C_{1-4}), por ejemplo, ter.butoxicarbonilmetilo,
 - alquilcarboniloxi(C_{1-4})alquilo(C_{1-6}), por ejemplo, no substituido o substituido por fenilo,
 - fenilo no substituido o substituido, en donde los
 - 20 substituyentes son como se definió arriba para fenilo,
 - alquilcarbonilo(C_{1-6}) o fenilcarbonilo, cicloalquil(C_{3-6})alquilcarbonilo(C_{1-4}),
 - heterociclilo, por ejemplo, piridina, tal como piridin-2-ilo, por ejemplo, substituido por nitro, y opcionalmente

25 b) alquilo(C_{1-4}) en el átomo de carbono del anillo,

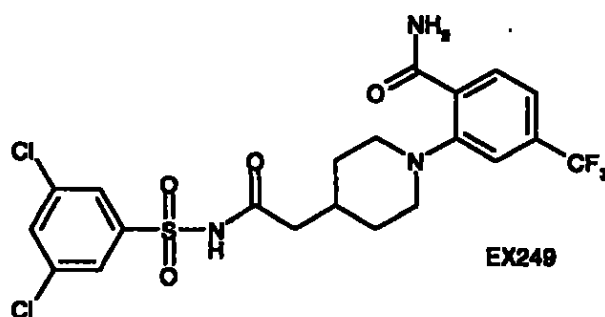
- más preferiblemente los sustituyentes son seleccionados de alcóxicarbonilo(C₁₋₈), por ejemplo, BOC, fenilo, fenilo no sustituido y fenilo sustituido, por ejemplo, sustituido por grupos como se definió arriba para fenilos sustituidos, tal como nitro, alquilo(C₁₋₄), haloalquilo(C₁₋₄), por ejemplo, trifluorometilo, aminocarbonilo.
- R_{18P4} es hidrógeno o hidroxilo, más preferiblemente hidrógeno.
 - m_{P4} es 1, tal como compuestos de la fórmula

10



o de la fórmula

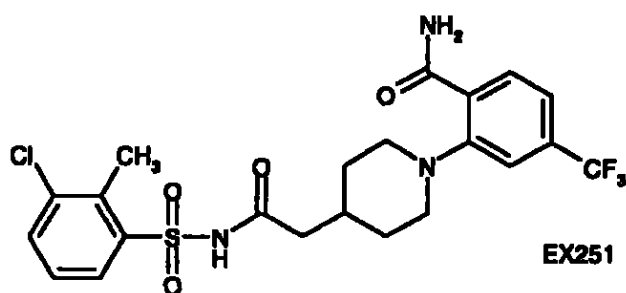
15



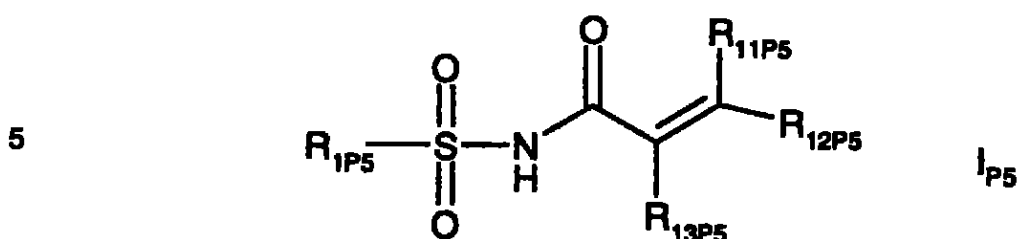
20

o de la fórmula

25



En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I el cual es un compuesto de la fórmula



en donde

R_{1P5} tiene el significado de R_1 como se definió arriba,

10 R_{13P5} tiene el significado de R_{13} como se definió arriba, y

R_{11P5} y R_{12P5} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados tienen el significado de R_{11} y R_{12} como se definió arriba.

En un compuesto de la fórmula I_{P5} preferiblemente

- R_{1P5} es fenilo no sustituido o sustituido o tienilo.

15 - R_{11P5} y R_{12P5} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina, metilpiperidina o un sistema de anillo cicloalquilo de conexión sustituido por

- alcoxycarbonilo(C_{1-6}), por ejemplo, ter.butoxycarbonilo;

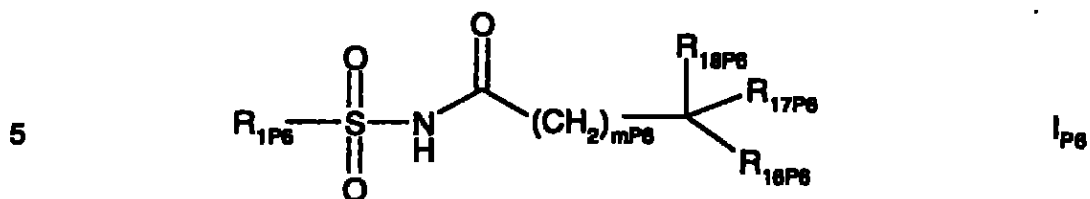
- fenilo no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes son
20 como se definió arriba para fenilo,

- alquilcarboniloxi(C_{1-6}), tal como ter.butil-metilcarboniloxi,

más preferiblemente, los sustituyentes son seleccionados de alcoxycarbonilo(C_{1-6}), tal como BOC, o alquil(C_{1-6})-carboniloxi, tal como ter.butilmetilcarboniloxi,

25 - R_{3P5} es hidrógeno, halógeno o ciano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I que es un compuesto de la fórmula



en donde

R_{1P6} tiene el significado de R_1 como se definió arriba,

10 R_{18P6} y R_{17P6} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son cicloalquilo(C_{4-8}) sustituido,

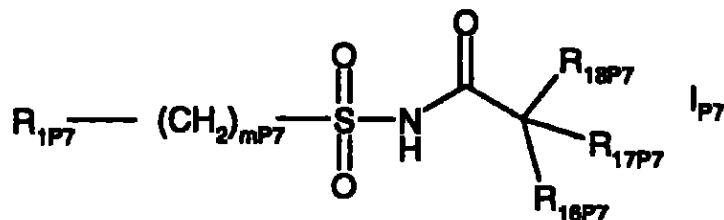
R_{18P6} tiene el significado de R_{18} como se definió arriba, y

m_{P6} es 1, 2, 3 ó 4.

En un compuesto de la fórmula I_{P6} preferiblemente

- R_{1P6} es fenilo no sustituido o sustituido o tienilo.
- 15 - R_{18P6} y R_{17P6} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son ciclohexilo, sustituido por alcóxicarboniloxi(C_{1-8}) o alcóxicarbonilamino(C_{1-8}).
- m_{P6} es 1.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I que es un compuesto de la fórmula



en donde

R_{1P7} tiene el significado de R_1 como se definió arriba,

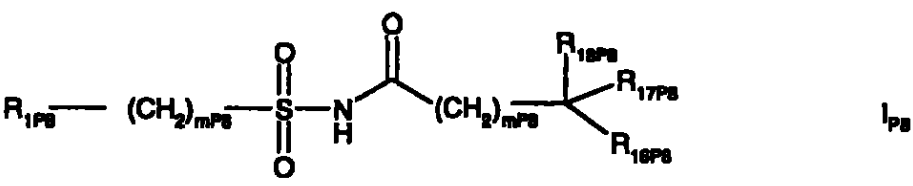
R_{16P7} y R_{17P7} juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados son cicloalquilo(C_{4-8}) sustituido,

- 5 R_{18P7} tiene el significado de R_{18} como se definió arriba, y m_{P7} es 1, 2, 3 ó 4.

En un compuesto de fórmula I_{P7} preferiblemente

- R_{1P7} es fenilo no sustituido o sustituido,
- R_{16P7} y R_{17P7} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados
- 10 son ciclohexilo sustituido por alcoxicarbonilamino(C_{1-8})alquilo(C_{1-4}), o alcoxicarbonilamino(C_{1-8}), en donde el grupo amina está opcionalmente sustituido además por alquilo(C_{1-4}).
- R_{18P7} es hidrógeno, y
- m_{P7} es 1.

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I que es un compuesto de la fórmula



20

en donde

R_{1P8} tiene el significado de R_1 como se definió arriba,

R_{16P8} y R_{17P8} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina sustituida, tetrahidropiridina o piperazina, en donde

- 25 los sustituyentes son como se definió arriba para piperidina,

R_{18P8} tiene el significado de R_{18} como se definió arriba,

m_{P8} es 1 y n_{P8} es 1.

En un compuesto de la fórmula I_{P8} preferiblemente

- R_{1P8} es fenilo no sustituido o sustituido,

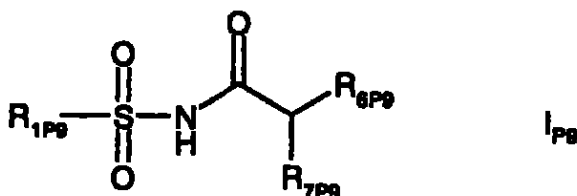
- 5 - R_{18P8} y R_{17P8} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina sustituida por alcóxicarbonilo(C_{1-8}).

R_{18P8} es hidrógeno.

- m_{P8} es 1.

- n_{P8} es 1.

- 10 En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, que es un compuesto de la fórmula



15

en donde R_{1P8} , R_{6P8} y R_{7P8} tiene el índice-número correspondiente al significado de R_1 , R_6 y R_7 como se definió arriba.

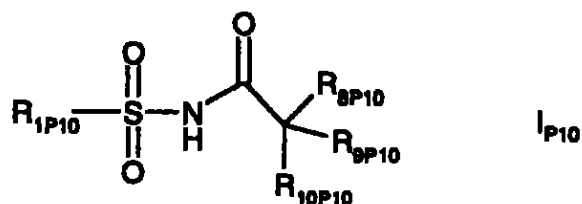
En un compuesto de la fórmula I_{P8} preferiblemente

- R_{1P8} es fenilo no sustituido o sustituido,

- 20 - R_{6P8} y R_{7P8} independientemente de cada uno son haloalquilo(C_{1-8}), fenilo no sustituido o sustituido, piperidinilo sustituido por cicliolalquilaminocarbonilo(C_{3-8}) o alcóxicarbonilo(C_{1-8}), o amino sustituido por piperidina sustituida.

- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula

23



5 en donde

en donde R_{1P10} tiene el significado de R_1 ,

R_{9P10} que tiene el significado de R_9 , y

R_{9P10} y R_{10P10} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son cicloalquilo(C_{4-8}).

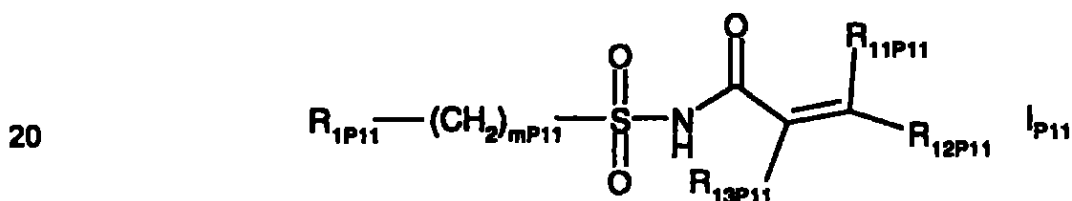
10 En un compuesto de la fórmula I_{P10} preferiblemente

- R_{1P10} es fenilo sustituido o no sustituido.

- R_{9P10} es piperidina sustituida por alcoxicarbonilo(C_{1-6}) o no sustituido o sustituido.

15 - R_{9P10} y R_{10P10} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son cicloalquilo(C_{4-7}).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, que es un compuesto de la fórmula



en donde

R_{1P11} tiene el significado de R_1 ,

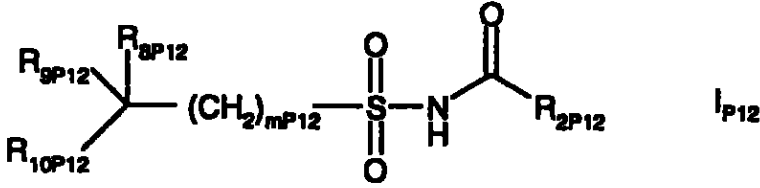
R_{11P11} y R_{12P11} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados

25 tienen el significado de R_{11} y R_{12} junto con el átomo de carbono al

cual están enlazados,
 R_{13P11} tiene el significado de R_{13} , y
 m_{P11} es 1, 2, 3 ó 4.

En un compuesto de la fórmula I_{P11} preferiblemente

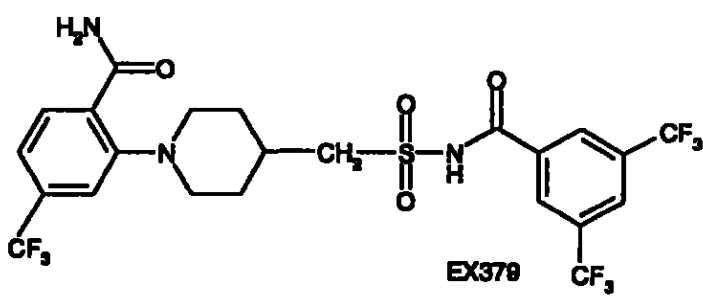
- 5 - R_{1P11} es fenilo sustituido o no sustituido.
 - R_{11P11} y R_{12P11} juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión sustituido.
 - m_{P11} es 1.
- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, que es un compuesto de la fórmula



- 15 en donde
- R_{2P12} tiene el significado de R_8 como se definió arriba y adicionalmente es arilo(C_{6-18}) no sustituido o sustituido en donde los sustituyentes son como se definió arriba para sustituyentes
- 20 arilo,
- R_{8P12} tiene el significado de R_8 como se definió arriba,
- R_{9P12} y R_{10P12} tiene el significado de R_9 y R_{10} como se definió arriba,
- y
- M_{P12} es 1, 2, 3 ó 4.

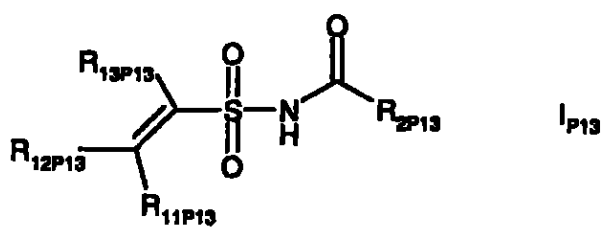
25 En un compuesto de la fórmula I_{P12} preferiblemente

- R_{2P12} es fenilo sustituido o no sustituido.
 - R_{8P12} es hidrógeno o hidroxil.
 - R_{9P12} y R_{10P12} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son
- 5
- A) piperidina sustituida en el átomo de nitrógeno del anillo por alcoxycarbonilo(C_{1-6}), cicloalquil(C_{3-6})alquilcarbonilo(C_{1-4}), o fenilo no sustituido o sustituido,
 - B) un sistema de anillo cicloalquilo de conexión sustituido por oxo, por ejemplo, y alquilo(C_{1-4}).
- 10
- m_{P12} es 1, tal como un compuesto de la fórmula



15

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula



20

en donde

R_{2P13} tiene el significado de R_2 como se definió arriba, y adicionalmente es arilo(C_6-10) no sustituido o sustituido en donde

25 los sustituyentes son como se definió arriba para sustituyentes

arilo,

R_{11P13} y R_{12P13} tienen el significado de R_{11} y R_{12} como se definió arriba, y

R_{13P13} tiene el significado de R_{13} como se definió arriba.

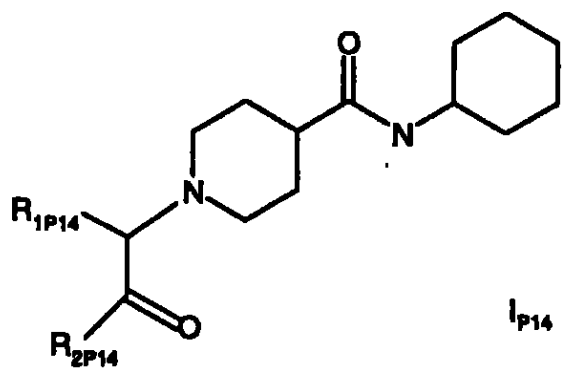
5 En un compuesto de fórmula I_{P13} preferiblemente

- R_{2P13} es fenilo no sustituido o sustituido.
- R_{11P13} y R_{12P13} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina sustituida por fenilo no sustituido o sustituido, o sustituido por alcóxicarbonilo(C_{1-6}).

10 - R_{13P13} es hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, que es un compuesto de la fórmula

15



en donde R_{1P14} es arilo(C_{6-18}), y R_{2P14} es arilsulfondioxidoamino(C_{6-18}).

20

En un compuesto de la fórmula I_{P14} preferiblemente

- R_{1P14} es fenilo sustituido por trifluorometilo o halógeno, y
- R_{2P14} es arilsulfondioxidoamino(C_{3-18}), tal como fenilsulfondioxidoamino, no sustituido o sustituido por alquilo(C_{1-6}), o halógeno-alquilo(C_{1-3}), alcoxi(C_{1-3}), halógeno-alcoxi(C_{1-3}), o

25

halógeno.

Un compuesto de la fórmula I incluye un compuesto de las fórmulas IP_1 , IP_2 , IP_3 , IP_4 , IP_5 , IP_6 , IP_7 , IP_8 , IP_9 , IP_{10} , IP_{11} , IP_{12} , IP_{13} y IP_{14} . Los compuestos proporcionados por la presente invención se designan posteriormente como "compuesto(s) de la presente invención". Un compuesto de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre, en forma de una sal, en forma de un solvato y en forma de una sal y un solvato. En un compuesto de la presente invención, los substituyentes indicados están no substituidos, si no se define de otra manera (específicamente). Cada substituyente sencillo definido arriba en el compuesto de la fórmula I puede ser por si mismo un substituyente preferido, independientemente de otros substituyentes definidos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en forma de una sal, por ejemplo, en la forma de una sal y en la forma de un solvato, o en la forma de un solvato.

Una sal de un compuesto de la presente invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo que incluye una sal de metal, una sal de adición ácida o una sal de amina. Las sales de metales incluyen, por ejemplo, sales alcalinas o alcalinotérreas; sales de adición ácidas que incluyen sales de un compuesto de la fórmula I con un ácido, por ejemplo, HCl; sales amina que incluyen sales de un compuesto de la fórmula I con una amina.

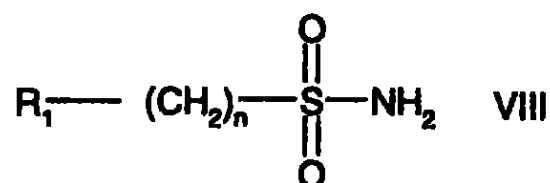
Un compuesto de la presente invención en forma libre puede convertirse en un correspondiente compuesto en la forma de una sal; y viceversa. Un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de una sal y en forma de un solvato, puede convertirse en el correspondiente compuesto en forma libre o en forma de una sal en forma no solvatada; y viceversa.

Un compuesto de la presente invención puede existir en forma de isómeros y mezclas de los mismos. Un compuesto de la presente invención puede, por ejemplo, contener átomos de carbono asimétricos y puede de esta manera existir en la forma de diaestereoisómeros y mezclas de los mismos. Los sustituyentes en un anillo no aromático pueden estar en la configuración cis o trans con respecto a cada uno de los otros. Por ejemplo, si R_1 o R_2 incluye una piperidina o tetrahidropiridina substituida que está adicionalmente substituida por un sustituyente adicional en el átomo de carbono de tal anillo, tal sustituyente adicional puede estar en la configuración cis o trans con respecto al grupo (opcionalmente $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_n$)sulfonamida, también enlazado a la piperidina o tetrahidropiridina; y si R_1 o R_2 incluyen un ciclohexilo substituido, el sustituyente puede estar en la configuración cis o trans con respecto al grupo (opcionalmente $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_n$)sulfonamida también enlazado al anillo ciclohexilo. Las mezclas isoméricas pueden separarse como sea apropiado, por ejemplo de conformidad con un método convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto de la

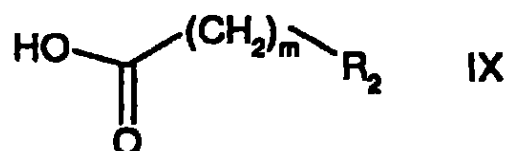
presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier mezcla isomérica.

Cualquier compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, puede prepararse como sea apropiado, por ejemplo de conformidad, por ejemplo análogamente, a un método como sea convencional, por ejemplo o como se ha especificado en la presente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

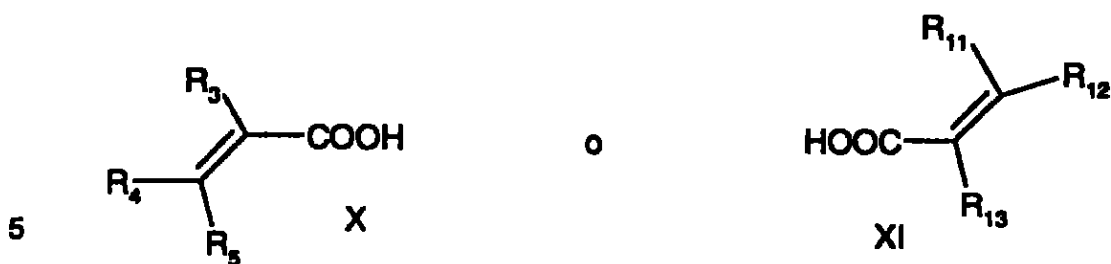


en donde R_1 y n son como se define arriba, con un compuesto de la fórmula



en donde R_2 y m son como se define arriba, por ejemplo, en una forma activada, por ejemplo, y/o en presencia de un agente de acoplado; y se aísla un compuesto de fórmula I, en donde R_1 , R_2 , m y n son como se describe arriba a partir de la mezcla de reacción obtenida, por ejemplo, si un compuesto de la fórmula I comprende un grupo de la fórmula II o de la fórmula V, un compuesto de la fórmula

VIII puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde los sustituyentes son como se define arriba, por ejemplo en forma activada, por ejemplo y/o en presencia de un agente de acoplado, para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde los sustituyentes son como se define arriba.

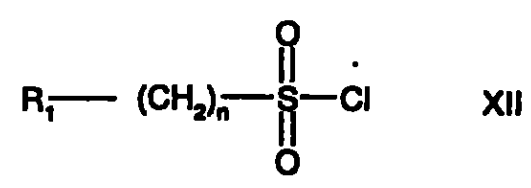
La reacción anterior es una reacción de acilación y puede llevarse a cabo como sea apropiado, por ejemplo, en un solvente apropiado y a temperaturas apropiadas, por ejemplo de conformidad, por ejemplo análogamente, a un método como sea convencional o de conformidad, por ejemplo análogamente, a un método como se describe en la presente.

Si en un compuesto de la fórmula I una piperidina, tetrahidropiridina o piperazina, o un sistema de anillo cicloalquilo de conexión comprende un átomo de nitrógeno en una conexión, este se presenta no sustituido, tal anillo puede ser por ejemplo sustituido en el átomo de nitrógeno, por ejemplo por acilación al introducir un residuo que contiene carbonilo, por ejemplo o por reacción con un fenilo que contiene flúor en donde el flúor actúa como un grupo de partida para la N-fenilación (similarmente, un grupo heterociclilo puede enlazarse al nitrógeno con un correspondiente anillo

heterocíclico que está substituido por cloro como un grupo de partida). Un grupo éster obtenido por una etapa de reacción puede saponificarse para obtener un grupo de ácido carboxílico, o viceversa.

5 Los compuestos de las fórmulas VIII, IX, X y XI se conocen o pueden obtenerse como sea apropiado, por ejemplo de conformidad, por ejemplo análogamente, a un método como sea convencional o como se describe en la presente. Un compuesto de la fórmula VIII, por ejemplo, puede obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula

10



por un tratamiento con NH₃ (acuoso).

Un compuesto de la fórmula X o XI puede obtenerse por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto R₂-H, en donde R₂ es un grupo de la fórmula II o de la fórmula V, que porta un grupo oxo en uno de los átomos de carbono del sistema de anillo (conexión), con

15 - (RO)₂OP-CHR_x-COO-R, en donde R es alquilo, tal como alquilo(C₁-₄), por ejemplo, metilo o etilo y R_x es R₃ o R₈ como se define arriba, 20 en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio; o

- Ph₃-P-CR_x-COO-C₂H₅, en donde R_x es como se define arriba, en un solvente tal como tolueno, por ejemplo, a temperaturas arriba de temperatura ambiente, o,

25 - si R_x es hidrógeno, por la reacción con NC-CH₂-COOR, en donde R

es como se define arriba, en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de un catalizador, por ejemplo, piperidina y β -alanina, por ejemplo, a temperaturas arriba de temperatura ambiente; y el tratamiento posterior del compuesto
5 obtenido con NaOH o LiOH, en un solvente tal como tetrahidrofurano/H₂O, por ejemplo, a temperaturas arriba de temperatura ambiente.

Las hormonas esteroidales en tejidos particulares se asocian con varias enfermedades, tales como tumores de pecho, endometrio
10 y próstata y padecimientos de la unidad pilosebacea, por ejemplo, acné, alopecia androgenética, e hirsutismo. Precursores importantes para la producción local de estas hormonas esteroides son los esteroides 3-O-sulfatos que se des-sulfatan por la sulfatasa de enzima esteroide en tejidos objetivo. La inhibición de esta enzima
15 resulta en niveles locales reducidos de las correspondientes hormonas esteroides activas, que se espera que sea de relevancia terapéutica. Adicionalmente, los inhibidores de sulfatasa esteroide pueden ser útiles como agentes inmunodepresores, y se han mostrado que aumentan la memoria cuando se entregan al cerebro.

20 El acné es una enfermedad polietiológica causada por la interacción de numerosos factores, tales como herencia, secreción sebácea, hormonas, y bacterias. El factor más importante de causa en el acne es la producción de secreción sebácea; en casi todos los pacientes con acne las glándulas sebáceas son grandes y se produce
25 más secreción sebácea que en las personas con piel saludable. El

desarrollo de la glándula sebácea y la extensión de producción de secreción sebácea se controla hormonalmente por andrógenos; posteriormente, los andrógenos juegan un papel crucial en la patogénesis del acné. En el hombre, estas son dos fuentes principales de suministro de andrógenos a los tejidos objetivos: (i) las gónadas que secretan testosterona, (ii) los adrenales que producen deshidroepiandrosterona (DHEA) que se secreta como el conjugado de sulfato (DHEAS). La testosterona y el DHEAS ambos se convierten en el andrógeno más activo, dihidrotestosterona (DHT), en el tejido objetivo, por ejemplo, en la piel. Esta es una evidencia que estas trayectorias de síntesis local de DHT en la piel son más importantes que suministrar directamente con andrógenos activos a partir de la circulación. Por lo tanto, la reducción de niveles endógenos de andrógenos en el tejido objetivo por inhibidores específicos, debería ser de beneficio terapéutico en el acné y seborrea. Adicionalmente, se abre la perspectiva de tratar estos padecimientos a través de la modulación de niveles locales de andrógeno por el tratamiento tópico, en vez de influenciar los niveles de circulación de hormona por terapias sistémicas.

La alopecia androgenética masculina es muy común en la raza blanca, contando alrededor del 95% de todos los tipos de alopecia. La calvicie de modelo masculino se causa por un número incrementado de folículos capilares en el cuero cabelludo que entran en la fase telógena y por la más grade de la última de las fases telógenas. Es una pérdida de cabello determinada genéticamente

efectuada a través de los andrógenos. Se han reportado niveles elevados de sueros DHEA pero normales de testosterona en hombres calvos en comparación con controles sin calvicie, lo que implica que la producción de andrógeno de tejido objetivo es importante en la alopecia androgenética.

El hirsutismo es el engrosamiento patológico y reforzamiento del cabello que se caracteriza por un modelo masculino de crecimiento capilar en niños y mujeres. El hirsutismo es una inducción de andrógeno, ya sea por la formación incrementada de andrógenos o por la sensibilidad incrementada de los folículos capilares a los andrógenos. Por lo tanto, una terapia que resulte en la reducción de niveles endógenos de andrógenos y/o estrógenos en el tejido objetivo (piel) sería efectiva en el acné, alopecia androgenética e hirsutismo.

Como se describe anteriormente, el DHT, el andrógeno más activo, se sintetiza en la piel a partir de un DHEAS precursor sistémico abundante y la primera etapa en la trayectoria metabólica del DHEAS a DHT es la desulfatación de DHEAS por la enzima de sulfatasa esteroide para producir el DHEA. La presencia de la enzima en queratinocitos y en fibroblastos derivados de la piel se ha descrito. El uso potencial de inhibidores de la sulfatasa esteroide para la reducción de niveles endógenos de hormonas esteroideas en la piel, se confirma usando inhibidores de sulfatasa esteroide conocidos, tales como estron 3-O-sulfamato y 4-metilumbeliferil-7-O-sulfamato. Se ha encontrado que los inhibidores de sulfatasa

esteroide de placenta también inhiben la sulfatasa esteroide preparada ya sea de un queratinocito humano (HaCaT) o una línea de célula de fibroblasto derivada de piel humana (1BR3GN). Tales inhibidores también muestran que bloquean la sulfatasa esteroide en
5 monocapas intactas de los queratinocitos HaCaT.

Por lo tanto, los inhibidores de la sulfatasa esteroide pueden usarse para reducir niveles andrógenos y estrógenos en la piel. Estos pueden usarse como inhibidores de la enzima sulfatasa esteroide para el tratamiento local de padecimientos que dependen
10 del andrógeno de la unidad pilosebacea (tales como acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo) y para el tratamiento local de carcinoma de célula escamoso.

Adicionalmente, los inhibidores de la sulfatasa esteroide no esteroides se espera que sean útiles para el tratamiento de
15 padecimientos mediados por la acción de hormonas esteroides en la cual los productos esteroides del desdoblamiento de sulfatasa juegan un papel. Las indicaciones para estos nuevos tipos de inhibidores incluyen padecimientos que dependen del andrógeno de la unidad pilosebacea (tales como acné, seborrea, alopecia androgenética,
20 hirsutismo); tumores que dependen del estrógeno o andrógeno, tales como carcinoma de célula escamosa y neoplasmas, por ejemplo, del pecho, endometrio, y próstata; enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tales como artritis reumatoide, diabetes del tipo I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis,
25 tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn,

psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedad injerto contra huésped, eczema, asma y rechazo de órgano después del trasplante. Los inhibidores de sulfatasa esteroideas también son útiles para el tratamiento del cáncer, especialmente para el tratamiento de tipos de

5 cáncer que dependen del estrógeno y andrógeno, tales como cáncer de pecho y endometrio y carcinoma de célula escamoso, y cáncer de la próstata. Los inhibidores de la sulfatasa esteroide también son útiles para el aumento de la función cognitiva, especialmente en el tratamiento de demencia senil, que incluye enfermedad de Alzheimer,

10 al incrementar los niveles de DHEAS en el sistema nervioso central.

Las actividades de los compuestos para inhibir la actividad de la sulfatasa esteroide pueden mostrarse en los siguientes sistemas de prueba:

15 **Purificación de la sulfatasa esteroide humana.**

Se obtiene placenta humana recientemente después de liberar y despojar de membranas y tejidos conectivos. Para almacenar, el material se congela a -70°C . Después de descongelar, todas las etapas adicionales se llevan a cabo a 4°C , mientras que los valores

20 pH se ajustan a 20°C . Se homogenizan 400 g del tejido en 1.2 l de solución amortiguadora A (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, sacarosa 0.25 M). El homogenato obtenido se centrifuga a $10,000\times g$ durante 45 minutos. El sobrenadante se coloca a un lado y el pelletizado obtenido se vuelve a homogenizar en 500 ml de solución

25 amortiguadora A. Después de la centrifugación, los dos

sobrenadantes obtenidos se combinan y someten a una ultracentrifugación (100,000xg, 1 hora). El peletizado obtenido se vuelve a suspender en solución amortiguadora A y la centrifugación se repite. El peletizado obtenido se suspende en 50 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7.4 y se almacena a -20°C hasta un trabajo adicional.

Después de descongelar, las microsomas se colectan por ultracentrifugación (como se describe arriba) y se suspenden en 50 ml de solución amortiguadora B (Tris-HCl 10 mM, pH 7.0, EDTA 1 mM, 2-mercaptoetanol 2 mM, Triton X-100 al 1%, aprotinina al 0.1%). Después de 1 hora en hielo con agitación suave, la suspensión se centrifuga (100,000xg, 1 hora). El sobrenadante que contiene la actividad de la enzima se colecta y el pH se ajusta hasta 8.0 con Tris 1 M. La solución obtenida se aplica a una columna de hidroxí apatita (2.6x20 cm) y se equilibra con solución amortiguadora B, pH 8.0. La columna se lava con solución amortiguadora B a una relación de flujo de 2 ml/min. La actividad se recupera en la corriente de flujo. El acumulado se ajusta hasta pH 7.4 y se somete a una cromatografía en una columna de sefarosa de concanavalina A (1.6x10 cm) equilibrada en una solución amortiguadora C (Tris-HCl 20 mM, pH 7.4, Triton X-100 al 0.1%, NaCl 0.5 M). La columna se lava con solución amortiguadora C, y la proteína enlazada se eluye con metil manósido al 10% en solución amortiguadora C. Las fracciones activas se agrupan y se dializan nuevamente contra solución amortiguadora D (Tris-HCl 20 mM, pH 8.0, EDTA 1 mM, Triton X-100 0.1%, glicerol 10% (v/v)).

El retenido obtenido se aplica a una columna de sefarosa azul (0.8x10 cm) equilibrada con solución amortiguadora D; cuya columna se lava y la elusión se lleva a cabo con un gradiente lineal de solución amortiguadora D para NaCl 2 M en solución amortiguadora D. Las fracciones activas se agrupan, se concentran como se requiera (Centricon 10), se dializan contra solución amortiguadora D y se almacena en alícuotas a -20°C.

Ensayo de sulfatasa esteroide humana

Se conoce que la sulfatasa esteroide humana purificada no solo es capaz de desdoblar sulfatos de esteroide, sino también desdoblar fácilmente sulfatos de arilo tales como sulfato 4-metilumbeliferilo que se usan en el sistema de prueba actual como indicador activo. Las mezclas de ensayo se preparan al dispensar consecutivamente las siguientes soluciones en los pozos de las placas microtituladas blancas:

- 1) 50 µl de solución de sustrato (sulfato de 4-metilumbeliferilo 1.5 mM en Tris-HCl 0.1 M, pH 7.5)
- 2) 50 µl de dilución de compuesto de prueba en Tris-HCl 0.1 M, pH 7.5, Triton X-100 0.1% (soluciones madre de los compuestos de prueba se preparan en DMSO; concentraciones finales del solvente en la mezcla de ensayo no exceden el 1%)
- 3) 50 µl de dilución de enzima (aproximadamente 12 unidades de enzima/ml)

Se define una unidad de enzima como la cantidad de sulfatasa

esteroide que hidroliza 1 nmol de sulfato 4-metilumbeliferilo por hora a una concentración de sustrato inicial de 500 µM en Tris-HCl 0.1 M, pH 7.5, Trlton X-100 al 0.1%, a 37°C.

Las placas se incuban a 37°C durante 1 hora. Después, la
5 reacción se detiene por la adición de 100 µl de NaOH 0.2 M. Se determina la intensidad fluorescente en un instrumento Titertek Fluoroskan II con λ_{ex} = 355 nm y λ_{em} = 460 nm.

Cálculo de los valores IC₅₀ relativos

10 A partir de los datos de intensidad fluorescente (I) obtenidos a diferentes concentraciones (c) del compuesto de prueba en el ensayo de sulfatasa esteroide humana como se describe arriba, se calcula la concentración que inhibe la actividad enzimática por el 50% (IC₅₀) usando la ecuación:

15
$$I = \frac{I_{100}}{1 + (C / IC_{50})^s}$$

en donde I₁₀₀ es la intensidad observada en ausencia de un inhibidor
20 y s es el factor de desviación. El sulfamato de estrona se usa como un compuesto de referencia y su valor IC₅₀ se determina en paralelo a todos los otros compuestos de prueba. Los valores IC₅₀ relativos se definen como sigue:

25
$$\text{rel IC}_{50} = \frac{IC_{50} \text{ del compuesto de prueba}}{IC_{50} \text{ del sulfamato de estrona}}$$

De conformidad con esta prueba y calculo, el sulfamato de estrona muestra un valor IC_{50} de aproximadamente 60 nM.

Los compuestos de la presente invención muestran una actividad en el ensayo descrito (rel IC_{50} en el rango de 0.0046 hasta 10).

Ensayo CHO/STS

Células CHO establemente transfectadas con sulfatasa esteroide humana (CHO/STS) se siembran en placas microtituladas. Después de alcanzar aproximadamente el 90% de confluencia, estas se incuban durante la noche con concentraciones graduadas de sustancia de prueba (por ejemplo, compuestos de la presente invención). Se fijan después con paraformaldehído al 4% durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se lavan 4 veces con PBS, antes de la incubación con 100 μ l/pozo de sulfato de 4-metilumbeliferilo 0.5 mM (MUS), disuelto en Tris-HCl 0.1 M, pH 7.5. La reacción de enzima se lleva a cabo a 37°C durante 30 minutos. Después se agrega 50 μ l/pozo de solución de detención (Tris-HCl 1 M, pH 10.4). Las soluciones de reacción de enzima se transfieren a placas blancas (Microfluor, Dynex, Chantilly, VA) y se leen en un lector de placa microtitulada fluorescente Fluoroskan II. Los reactivos en blanco se substraen de todos los valores. Para la prueba del fármaco, las unidades de fluorescencia (FU) se dividen por las lecturas de densidad óptica después de teñir la proteína celular con sulforhodamina B (OD_{550}), con objeto de corregir las variaciones en

el número celular. Los valores IC_{50} se determinan por interpolación lineal entre los dos puntos agrupados. En cada ensayo con inhibidores, la 3-O-sulfamato de estrona se corre como un compuesto de referencia, y los valores IC_{50} se normalizan para el 3-O-sulfamato de estrona (IC_{50} relativo = compuesto IC_{50} /3-O-sulfamato de estrona IC_{50}).

Los compuestos de la presente invención muestran actividad en tal ensayo descrito (rel IC_{50} en el rango de 0.05 hasta 10).

10 **Ensayo usando homogenato de piel humana**

Especímenes congelados de piel de cadáver humano (alrededor 100 mg por muestra) se rebanan en pequeñas piezas (alrededor de 1x1 mm) usando tijeras filosas. Las piezas obtenidas se suspenden en 10 volúmenes (p/p) de solución amortiguadora (Tris-HCl 20 mM, pH 7.5), que contiene Triton X-100 al 0.1%. Los compuestos de prueba (por ejemplo, compuestos de la presente invención) se agregan a concentraciones graduadas de soluciones madre en etanol o DMSO. Después, se agrega el DHEAS como el sustrato (1 μ C/ml [3 H]DHEAS, actividad específica: alrededor de 60 Ci/mmol, y 20 μ M de DHEAS no etiquetado). Las muestras se incuban durante 18 horas a 37°C. Al final del periodo de incubación, se agregan 50 μ l de Tris 1 M, pH 10.4 y 3 ml de tolueno. Se remueve una alícuota de 1 ml de la fase orgánica y se somete a conteo de cintilación líquido. Los valores dmp determinados en las alícuotas se convierten a nmol de DEA desdoblado por g de piel por hora.

Los compuestos de la presente invención muestran una actividad en tal ensayo descrito (IC_{50} en el rango de 0.03 hasta 10 μM).

Los compuestos de la presente invención muestran actividad en sistemas de prueba como se define arriba. Un compuesto de la presente invención en forma de sal y/o solvato exhibe el mismo orden de actividad como un compuesto de la presente invención en forma libre y/o no solvatada. Los compuestos de la presente invención se indican por lo tanto para usarse como inhibidor de la sulfatasa esteroide en el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de la sulfatasa esteroide, por ejemplo, incluyendo padecimientos que dependen del andrógeno de la unidad pilosebacea, tal como acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo; tipos de cáncer tales como tipos de cáncer que dependen del estrógeno y andrógeno; y disfunciones cognitivas, tales como demencia senil que incluye la enfermedad del Alzheimer. El tratamiento incluye un tratamiento terapéutico y profilaxis.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen un compuesto del Ejemplo 208, un compuesto del Ejemplo 217 y del Ejemplo 218, un compuesto del Ejemplo 248, un compuesto del Ejemplo 249, un compuesto del Ejemplo 251, y un compuesto del Ejemplo 379. Estos compuestos muestran en el ensayo de sulfatasa esteroide humana un $rel\ IC_{50}$ en el rango de 0.0046 hasta 0.29, en el ensayo CHO/STS un $rel\ IC_{50}$ en el rango de 0.05 hasta 0.18, y en el ensayo que usa homogenato de piel humana un IC_{50} en el rango de

0.03 hasta 0.27 μ M y por lo tanto son de esta manera inhibidores de la sulfatasa esteroide altamente activo. Aún más preferido es el compuesto del Ejemplo 217 y el Ejemplo 218, que muestra en el ensayo de sulfatasa esteroide humana un rel IC_{50} de 0.29, en el
5 ensayo CHO/STS un rel IC_{50} de 0.08 y en el ensayo que usa homogenato de piel humana un IC_{50} de 0.27 μ M.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I para usarse como un farmacéutico, en el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de sulfatasa
10 esteroide.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I para usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de la sulfatasa esteroide.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de la sulfatasa esteroide que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I a un sujeto que necesita de tal tratamiento.

20 Para tal uso, la dosis a usarse variará, por supuesto, dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, pueden obtenerse resultados satisfactorios si los compuestos se administran a una dosis diaria desde alrededor de 0.1 mg/kg hasta
25 alrededor de 100 mg/kg de peso corporal del animal, por ejemplo,

administrada convenientemente en dosis divididas de 2 hasta 4 veces al día. Para mamíferos más grandes, la dosis diaria total es desde alrededor de 5 mg hasta alrededor de 5000 mg, convenientemente administrada, por ejemplo, en dosis divididas de hasta 4 veces al día o en forma retardada. Las formas de dosis unitarias comprenden, por ejemplo, desde alrededor de 1.25 mg hasta alrededor de 2000 mg de un compuesto de la presente invención en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un portador, diluyente. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición ácida, sal metálica, sal de amina; o en forma libre; opcionalmente en forma de un solvato.

Los compuestos de la presente invención, pueden administrarse de manera similar a los estándares conocidos para usarse en tales indicaciones. Los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con excipientes convencionales, por ejemplo, farmacéuticamente aceptables, tales como portadores y diluyentes y opcionalmente excipientes adicionales. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas,

- oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas;
- parenteralmente, intravenosamente, por ejemplo, en forma de líquidos, tales como soluciones, suspensiones;
- tópicamente, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas.

Las concentraciones de sustancia activa en una composición

farmacéutica, variaran por supuesto dependiendo por ejemplo del compuesto usado, el tratamiento deseado y la naturaleza de la composición usada. En general, pueden obtenerse resultados satisfactorios a concentraciones desde alrededor de 0.05 hasta 5 alrededor de 5% tal como desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1% p/p en composiciones tópicas, y por alrededor de 1% p/p hasta alrededor de 90% p/p en composiciones orales, parenterales o intravenosas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una 10 composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede 15 comprender como ingrediente activo uno o más compuestos de la presente invención, por ejemplo, al menos uno, y uno o más agentes farmacéuticamente activos. Al menos un compuesto de la presente invención de esta manera puede usarse para el tratamiento farmacéutico solo, o en combinación con uno o más agentes 20 farmacéuticamente activos adicionales. Tales agentes farmacéuticamente activos adicionales incluyen, por ejemplo, retinoides, por ejemplo, ácido retinóico, tal como isotretinoína; tretinoína (Roche); adapaleno (ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico); anticonceptivos orales, por ejemplo, 19-nor- 25 17a-pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,17-diol, 6-Clor-17-hidroxi-1a,2a-

metilen-4,6-pregnadien-3,20-dion, tal como Diane® (Schering),
antibacteriales, tales como eritromicinas, que incluyen eritromicina
A, azitromicina, claritromicina, roxitromicina; tetraciclinas,
antibióticos de linclosamida, tales como clindamicina (metil 7-clor-
5 6,7,8-tridesoxi-6-(trans-1-metil-4-propil-L-2-pirrolidin-carboxamido)-
1-tio-L-treo-a-D-galacto-octopiranosida), ácido azeláico (ácido no
nonanediónico), nadifloxacin; peróxido de benzoilo.

Las combinaciones incluyen:

- combinaciones fijas, en las cuales dos o más agentes
10 farmacéuticamente activos están en la misma composición
farmacéutica,
- equipos, en los cuales dos o más agentes farmacéuticamente
activos en composiciones separadas se venden en el mismo
empaquete, por ejemplo con una instrucción para la co-administración;
15 y
- combinaciones libres en las cuales los agentes farmacéuticamente
activos se venden separadamente pero se dan instrucciones para
administración simultanea o en secuencia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un
20 compuesto de la presente invención en combinación con al menos un
agente farmacéuticamente efectivo para usarse como un
farmacéutico, tal como una composición farmacéutica que comprende
una combinación de al menos un compuesto de la presente invención
con al menos otro agente farmacéuticamente efectivo en asociación
25 con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En los siguientes ejemplos todas las temperaturas están en grados centígrados y no son correctas. Se usan las siguientes abreviaciones:

DIEA: diisopropiletilamina

5 DMA: N,N-dimetilacetamida

DMAP: N,N-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

EDC: 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida en la forma de un
10 clorhidrato

EtAc: acetato de etilo

Ej: Ejemplo

HEX: n-hexano

c-HEX: ciclohexano

15 p.f.: punto de fusión

PPA: anhídrido del ácido propanfosfónico

TA: temperatura ambiente

THF: tetrahidrofurano

20

25

PROCEDIMIENTOS

Ejemplo A

Éster ter-butillico del ácido 4-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-piperidin-1-carboxílico (compuesto del Ejemplo 1)

a. 4-Bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida

90 ml de una solución acuosa de NH_3 (32%) se agregó a temperatura ambiente a una solución de 8.88 g de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilcloruro en 120 ml de EtAc. La mezcla obtenida se agitó por ca. 15 horas. Dos fases obtenidas se separaron, la capa orgánica se lavó con HCl 1N y H_2O , y se secó. El solvente de la fase orgánica obtenida se evaporó. Se obtiene 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida en la forma de un polvo blanco. p.f. 113-117°; ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 108.287; 125.342; 130.404; 135.716.

b. Éster ter-butillico del ácido 4-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-piperidin-1-carboxílico

60 mg de DMAP, 130 mg de DIEA y 192 mg de EDC se agregaron a una solución de 155 mg de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida y 230 mg de ácido 1-(tert.butiloxycarbonil)-piperidin-4-carboxílico en 8 ml de DMF. La mezcla obtenida se agitó por ca. 16 horas a ca. 30°, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se trató con EtAc. La mezcla obtenida se lavó con HCl 1N acuoso, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, y se secó. El solvente de la

fase orgánica obtenida se evaporó y el residuo de evaporación se sometió a cromatografía. Se obtiene éster tert.-butil del ácido 4-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-piperidin-1-carboxílico y se liofilizó a partir de 1,4-dioxano.

5

Ejemplo B

Éster ter-butilico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-cis-3-metil-piperidin-1-carboxílico (compuesto del Ejemplo 72) y éster ter-butilico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-trans-3-metil-piperidin-1-carboxílico (compuesto del Ejemplo 73)

18 ml de una solución de sodio bis(trimetilsilil)amida (2M) en THF, se agregaron a una suspensión de 12.4 g de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio en 25 ml de THF seco a 0°. A la mezcla obtenida, se le agregaron lentamente 5.87 g de éster ter.butilico del ácido 3-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico en 25 ml de THF, la mezcla obtenida se agitó a 0°, se diluyó con EtAc y se extrajo con HCl 1M acuoso, solución de NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se sometió a una filtración en gel de sílice y el solvente del filtrado obtenido se evaporó. 3.6 g del residuo de filtración obtenido se disolvieron en 150 ml de CH₃CN, 1.68 g de tricloruro de cerio heptahidrato y 337 mg de yoduro de sodio se agregaron, y la mezcla resultante se agitó a 40° durante la noche. De la mezcla obtenida, el solvente se evaporó y el residuo de

evaporación obtenido se trató con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con HCl 1M acuoso, solución de NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a la filtración sobre
5 gel de sílice, y el solvente del filtrado obtenido se evaporó. 494 mg del residuo de evaporación obtenido y 1.18 g de hexahidrato del ácido monoperoxiftálico de magnesio en 36 ml de EtOH/H₂O (1:1), se agitaron a TA y se diluyó con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con HCl 1M acuoso. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente
10 se evaporó y el residuo de evaporación se sometió a la filtración, y el solvente del filtrado obtenido se evaporó. A una solución de 60 mg del residuo de evaporación obtenido, se le agregaron 71 mg de 3,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonamida, 94 mg de EDC y 30 mg de DMAP en 2 ml de DMF y 84 µl de DIEA, y la mezcla obtenida se agitó a TA.
15 De la mezcla obtenida, el solvente se removió y el residuo concentrado obtenido se sometió a CLAR preparativa en una columna RP-18 (CH₃CN/H₂O (0.1% TFA).

Se obtienen el éster ter.-butílico del ácido 4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-cis-3-metil-piperidin-1-
20 carboxílico y el éster ter.-butílico del ácido 4-(3,5- Bis-trifluorometil-bencensulfonil-aminocarbonil)-trans-3-metil-piperidin-1-carboxílico.

Ejemplo C

N-[1-(2-Nitro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida (compuesto del Ejemplo 81)

a. N-(Piperidin-4-carbonil)-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida

5 en forma de un clorohidrato

Se disuelven 2 g del éster ter.butilico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-piperidin-1-carboxílico en una mezcla de 1 ml de MeOH y 9 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se trató a TA con 20 ml de HCl 3 N en (C₂H₅)₂O por ca. 16 horas. El
10 solvente se evaporó y se obtiene la N-(piperidin-4-carbonil)-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida en la forma de un clorohidrato. p.f, 285-291°.

b. N-[1-(2-Nitro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida

15 Se agregaron 0.13 g de DIEA y 0.07 g de 1-fluoro-2-nitrobenceno a una solución de 0.22 g de N-(piperidin-4-carbonil)-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida en la forma de un clorohidrato en 4 ml de DMSO. La mezcla obtenida se agitó por ca. 18 horas a 80°, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se
20 sometió a una cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: EtAc). Se obtuvo la N-[1-(2-nitro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida.

Ejemplo D

Éster ter-butilico del ácido trans-[4-(4-Bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-ciclohexilmetil]-carbámico (compuesto del Ejemplo 109)

5 **a. 4-Bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida**

90 ml de una solución acuosa de NH_3 (32%) se agregó a TA a una solución de 8.88 g de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilcloruro en 120 ml de EtAc. La mezcla obtenida se agitó por ca. 15 horas y se separaron dos fases obtenidas. La capa orgánica se lavó con HCl 1N y H_2O , y se secó. El solvente de la solución orgánica obtenida se evaporó. Se obtiene la 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida en la forma de un polvo blanco. p.f. 113-117°C, ^{13}C -RMN: δ = 108.287; 125.342; 130.404; 135.716.

10 **b. Éster ter.-butilico del ácido trans-[4-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-ciclohexilmetil]-carbámico**

Se agregaron 60 mg de DMAP, 130 mg de DIEA y 192 mg de EDC a una solución de 155 mg de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida y 257 mg de ácido trans-1-(tert.butiloxicarbonil-aminometil)ciclohexano-4-carboxílico en 8 ml de DMF, y la mezcla obtenida se agitó por ca. 16 horas a ca. 30°. De la mezcla se evaporó el solvente obtenido y el residuo de evaporación obtenido se disolvió en EtAc. La solución obtenida se lavó con HCl 1N, solución de NaHCO_3 saturada y salmuera y se secó. De la fase orgánica el solvente obtenido se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía. Se obtuvo el éster ter.-butilico del ácido

trans-[4-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-ciclohexilmetil]-carbámico.

Ejemplo E

5 4-Cloro-N-(4-pentil-biciclo[2.2.2]octano-1-carbonil)-bencensulfonamida (compuesto del Ejemplo 186)

Se agregaron 0.42 g de 4-clorofenilsulfonamida, 60 mg de DMAP y 0.42 g de EDC a una solución de 0.5 g de ácido 4-pentil-biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico en 8 ml de DMF, la mezcla obtenida
10 se agitó por ca. 16 horas a TA y se evaporó el solvente de la mezcla obtenida. El residuo de evaporación obtenido se disolvió en EtAc y se lavó con HCl 1N, solución saturada NaHCO₃ y salmuera y la fase orgánica obtenida se secó. El solvente de la fase orgánica obtenido se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a
15 cromatografía. Se obtuvo 4-cloro-N-(4-pentil-biciclo[2.2.2]octano-1-carbonil)-bencensulfonamida en la forma de un polvo blanco;

Ejemplo F

20 Éster ter-butilico del ácido 10-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico (compuesto del Ejemplo 217)

a. Éster ter-butilico del ácido 10-oxo-8-aza-biciclo[4.3.1]decano-8-carboxílico

Se disolvieron 25 g de 8-metil-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-10-ona
25 en la forma de un bromhidrato en H₂O y un pH de ~11 se ajusta por

la adición de solución NaOH acuosa. La mezcla obtenida se extrajo con $(C_2H_5)_2O$. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se disolvió en 50 ml de dicloroetano, se agregaron 23.7 ml de 1-cloroetil cloroformiato a 0° y la mezcla obtenida se agitó a 80°, se enfrió hasta TA, y se agregaron 50 ml de MeOH. La mezcla obtenida se agitó a 60°, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido junto con 18 g de K_2CO_3 y 28.4 g de di-tert.-butildicarbonato se trató con 240 ml de THF/ H_2O (5:1) y se agitó a TA. La mezcla obtenida se concentró con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con H_2O , HCl 1M, solución de $NaHCO_3$ saturada, acuosa y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación se sometió a filtración sobre gel de sílice con EtAc/c-Hex (1:3). Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 10-oxo-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico. p.f.: 50-52°; ^{13}C -RMN: 211.99, 154.82, 80.20, 48.70, 28.44, 26.40.

b. Éster ter-butílico del ácido 10-metoximetilen-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico

A una suspensión de 9.54 g de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio en 25 ml de THF seco, se agregaron 13.8 ml de una solución de sodio bis(trimetilsilil)amida (2M) en THF a 0° bajo agitación. A la mezcla obtenida, se le agregó lentamente 5.40 g del éster ter-butílico del ácido 10-oxo-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico en 25 ml de THF, y la agitación a 0° continuó. La mezcla obtenida - diluida con EtAc - se extrajo con HCl 1M acuoso, solución

de NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se somete a filtración sobre gel de sílice con EtAc/c-Hex (1:9). Se obtiene éster ter-butílico del ácido 10-metoximetilen-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico. ^{13}C -RMN: 155.54, 142.46, 118.38, 79.58, 59.82, 52.17, 50.89, 49.54, 36.93, 35.53, 34.91, 33.80, 33.50, 32.08, 28.94, 27.30, 27.18.

c. Éster ter-butílico del ácido 10-formil-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico

Se disolvió 4.8 g de éster ter-butílico del ácido 10-metoximetilen-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico en 180 ml de CH_3CN , se agregaron 1.94 g de tricloruro heptahidrato de cerio y 390 mg de yoduro de sodio, y la mezcla obtenida se agitó a 40° durante la noche. De la mezcla se evaporó el solvente obtenido y el residuo de evaporación obtenido se disolvió en EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con HCl 1M acuoso, solución de NaHCO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a filtración sobre gel de sílice con EtAc/c-Hex (1:4 $\rightarrow$ 1:2). Se obtuvo éster tert-butil del ácido 10-formil-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico. p.f.: 55-60°; ^{13}C -RMN: 204.53, 155.28, 78.00, 55.40, 32.44, 32.12, 30.06, 28.89, 27.29.

d. Éster 8-ter-butílico del ácido 8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8,10-dicarboxílico

Se agitaron 2.86 g de éster ter-butílico del ácido 10-formil-8-

aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico y 5.8 g de hexahidrato del ácido monoperoxi-ftálico de magnesio en 170 ml de EtOH/H₂O (1:1) a TA. La mezcla obtenida se diluyó con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con HCl 1M acuoso y salmuera. La capa orgánica obtenida se
5 secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se cristalizó a partir de MeOH/H₂O. Se obtuvo éster 8-ter-butílico del ácido 8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8,10-dicarboxílico. p.f.: 218-222°; ¹³C-RMN: 179.88, 155.31, 80.00, 52.43, 50.98, 47.63, 33.14, 32.31, 28.91, 27.06.

10 e. Éster ter-butílico del ácido 10-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico

Se agregaron 6.1 ml de una solución de PPA al 50% en DMF, 633 mg de DMAP en 50 ml de dimetilamina y 1.8 ml de DIEA a una solución de 1.5 g de éster 8-ter-butílico del ácido 8-aza-
15 biciclo[4.3.1]decan-8,10-dicarboxílico, 2.3 g de 3,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonamida, la mezcla obtenida se agitó a 40° y se diluyó con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con solución de NaHSO₄ 1M acuosa, solución de NaHCO₃ saturada y salmuera. De la mezcla el solvente obtenido se destiló completamente. El residuo de
20 destilación obtenido se purificó por filtración sobre gel de sílice con EtAc/c-Hex/MeOH (5:5:1) y el residuo purificado se sometió a cristalización a partir de CH₃CN:H₂O (4:6). Se obtiene el éster ter-butílico del ácido 10-(3,5-bis-trifluorometilbencensulfonilamino-carbonil)-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico en la forma de una
25 sal de sodio que es disolvió en EtAc y HCl 1M acuoso y H₂O, las

fases obtenidas se separaron, la capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 10-(3,5-bis-trifluorometil-bencen-sulfonilaminocarbonil)-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico.

5

Ejemplo G

2-{4-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-etil]-piperidin-1-il}-4-trifluorometil-benzamida (compuesto del Ejemplo 241)

10 **a. 3,5-Bis-(trifluorometil)bencen-sulfonamida**

Se agregó una solución acuosa de NH_3 (32%) a TA a una solución de 3,5-bis(trifluorometil)-bencen-sulfonilcloruro en EtAc. La mezcla obtenida se agitó y se obtuvieron dos fases y se separaron. La capa orgánica obtenida se lavó con HCl 1N y H_2O , y se secó. El solvente de la solución orgánica obtenido se evaporó. Se obtuvo 3,5-bis-trifluorometil-bencen sulfonamida.

15

b. 2-{4-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-etil]-piperidin-1-il}-4-trifluorometil-benzamida

Se agregaron 0.46 g de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida a una suspensión de 1.8 g de K_2CO_3 y 0.8 g de clorhidrato del ácido piperidin-4-il acético en 12 ml de DMSO, la mezcla obtenida se agitó por 4 horas a 150° , el solvente se evaporó, el residuo de evaporación obtenido se suspendió en MeOH y se filtró. El filtrado obtenido se concentró y sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el ácido [1-(2-carbamoil-5-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-

20

25

acético. 300 mg de EDC se agregaron a una solución de 260 mg de ácido [1-(2-carbamoyl-5-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-acético, 230 mg de 3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida, 200 mg de DIEA y 90 mg de DMAP en 4 ml de DMF. La mezcla obtenida se agitó por 3 días a TA, el solvente se evaporó in vacuo y el residuo de evaporación obtenido se trató con EtAc. La mezcla obtenida se lavó con HCl 1N, solución de NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera, se secó, se concentró in vacuo y se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo 2-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-etil]-piperidin-1-il}-4-trifluorometil-benzamida.

Ejemplo H

Éster ter-butilíco del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-2-oxo-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico (compuesto del Ejemplo 242)

a. Éster ter-butilíco del ácido 3-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico

Se suspendieron 19.1 g de 9-metil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona en la forma de un clorhidrato en 150 ml de dicloroetano y se agregaron 26 ml de DIEA lentamente a 0°. La mezcla obtenida se agitó por 1 hora a 0°, a la mezcla obtenida se le agregaron 27 ml de cloroformiato de 1-cloroetilo y la mezcla obtenida se agitó a 80° por 8 horas y se enfrió hasta TA. Se le agregaron a la mezcla obtenida 100 ml de MeOH, la mezcla obtenida se agitó a 60° por 5 horas y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido, 18 g de

K_2CO_3 y 28.4 g de di-tert.-butíldicarbonato se trataron con 250 ml de THF/ H_2O , la mezcla obtenida se agitó a TA por 3 horas, se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtAc. La mezcla obtenida se lavó con H_2O , HCl 1M, solución $NaHCO_3$ saturada y salmuera, la
5 capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de la evaporación obtenida se sometió a la filtración sobre gel de sílice. Se obtiene el éster ter-butílico del ácido 3-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de un aceite y se cristalizó. ^{13}C -RMN: 209.94, 168.09, 154.33, 80.56, 48.90, 47.58,
10 45.81, 45.61, 30.95, 30.67, 28.81, 16.67.

b. Éster ter-butílico del ácido 3-etoxycarbonilmetilen-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico

0.54 ml del éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético se agregó gota a gota a una suspensión de 108 mg de NaH (55% en
15 aceite mineral) en 5 ml de THF a 0°. La mezcla obtenida se agitó y se agregaron lentamente 650 mg de éster ter-butílico del ácido 3-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en 5 ml de THF. La mezcla obtenida se agitó a 60°C por 3 días, se diluyó con c-HEX y se lavó con NaH_2PO_4 1M acuoso y solución de $NaHCO_3$ acuosa
20 saturada. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtiene el éster ter-butílico del ácido 3-etoxycarbonilmetilen-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de un aceite. ^{13}C -RMN: 171.79, 154.45, 154.27, 133.38,
25 132.77, 127.11, 126.30, 79.64, 79.54, 61.03, 61.00, 48.59, 47.20,

46.81, 45.22, 42.72, 33.61, 33.42, 32.59, 32.17, 30.73, 30.07, 28.87, 28.57, 28.13, 16.48, 14.59.

c. Éster ter-butilico del ácido 3-etoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico

5 390 mg de éster ter-butilico del ácido 3-etoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico, se disolvió en 50 ml de EtOH y se hidrogenó (50 bar, TA) en presencia de 100 mg de PtO₂ como un catalizador. De la mezcla obtenida, el catalizador se filtró completamente y se obtiene el éster ter-butilico del ácido 3-etoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de una mezcla de isómeros sin y anti. ¹³C-RMN: 172.95, 172.88, 155.55, 154.44, 79.46, 79.42, 60.63, 47.40, 45.96, 45.88, 44.60, 43.77, 40.69, 37.01, 36.63, 32.24, 32.03, 31.40, 31.02, 29.61, 29.21, 29.17, 27.43, 20.60, 14.65, 14.07.

15 **d. Éster ter-butilico del ácido 3-carboximetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico**

 Se agregaron 10 ml de NaOH acuoso 1M a una solución de éster ter-butilico del ácido 3-etoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en 20 ml de THF y la mezcla obtenida se agitó a TA. Se le agregaron a la mezcla obtenida 10 ml de salmuera y 70 ml de EtAc, y la mezcla obtenida se lavó con HCl acuoso 1M. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. Se obtuvo el éster ter-butilico del ácido 3-carboximetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de un aceite. ¹³C-RMN: 178.47, 177.28, 155.61, 154.50, 79.70, 79.63, 47.39, 45.88,

25

43.39, 40.31, 36.92, 32.22, 31.98, 31.37, 30.99, 30.74, 30.64, 30.08, 29.59, 29.20, 21.15, 20.60, 14.05.

e. Éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-2-oxo-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico

5 Se agregaron 69 µl de DIEA a una solución de 57 mg de éster ter-butilico del ácido 3-carboximetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico, 93 mg de amida del ácido 2,4,5-tricloro-tiofen-3-sulfónico, 233 µl de PPA y 24 mg de DMAP en 2 ml de DMA, y la
10 mezcla obtenida se agitó a TA por 48 horas. De la mezcla obtenida el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a CLAR preparativa en una columna RP-18 seguido por la liofilización a partir de dioxano. Se obtuvo el éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-2-oxo-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de un polvo.

15

Ejemplo J

Éster ter-butilico del ácido 9-[1-fluoro-2-oxo-2-(2,4,5-tricloro-tiofen-3-sulfonilamino)-etiliden]-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico (compuesto del Ejemplo 288)

20 **a. Éster ter-butilico del ácido 9-oxo-3-aza-biciclo[3.3.1]decan-3-carboxílico**

 Se disolvieron 20 g de 3-metil-3-aza-biciclo[3.3.1]decan-10-ona oxalato en H₂O y el pH se ajustó hasta ~11 por la adición de una solución NaOH acuosa 1M. La mezcla obtenida se extrajo con
25 (C₂H₅)₂O, la capa orgánica obtenida se secó y el solvente se

evaporó. El residuo de evaporación obtenido se disolvió en 100 ml de dicloroetano, se agregaron 22.5 ml de 1-cloroetil cloroformiato a 0°, la mezcla obtenida se agitó a 80°, se enfrió hasta TA y se agregaron 100 ml de MeOH. La mezcla obtenida se agitó a 60° y el solvente se
5 evaporó. Se trató el residuo de evaporación obtenido, 14.8 g de K₂CO₃ y 23.4 g de di-tert.-butildicarbonato con 300 ml de THF/H₂O y se agitó a TA. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtAc y se lavó con H₂O, HCl 1M, solución de NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera. La capa orgánica obtenida se
10 secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se sometió a filtración sobre gel de sílice con EtAc/c-HEX. Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 9-oxo-3-aza-biciclo[3.3.1]decan-3-carboxílico en forma cristalina. ¹³C-RMN: 216.58, 154.49, 80.36, 51.00, 50.15, 47.11, 34.08, 28.45, 19.49.

15 **b. Éster ter-butílico del ácido 9-(fluoro-etoxicarbonilmetileno-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico**

Se agregaron 1.14 ml de éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-fluoro-acético gota a gota a una suspensión de 244 mg de NaH (55% en aceite mineral) en THF a 0°, la mezcla obtenida se
20 agitó, se agregaron lentamente 918 mg de éster ter-butílico del ácido 9-oxo-3-aza-biciclo[3.3.1]decan-3-carboxílico en 10 ml de THF, y la mezcla obtenida se agitó a TA durante la noche. La mezcla obtenida se diluyó con c-HEX y la mezcla diluida obtenida se lavó con NaH₂PO₄ acuoso 1M y solución NaHCO₃ acuosa saturada. La capa
25 orgánica obtenida se secó, el solvente se removió por destilación y

el residuo de destilación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtiene el éster ter-butilico del ácido 9-(fluoro-etoxicarbonilmetilen-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico en la forma de un aceite. ^{13}C -NMR: 161.43, 161.15, 154.65, 139.95, 139.4, 137.97, 79.79, 61.15, 50.33, 49.98, 48.97, 48.53, 31.39, 31.04, 30.98, 28.54, 28.49, 19.70, 14.14.

c. Éster ter-butilico del ácido 9-(carboxi-fluoro-metilen)-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico

Se agregaron 10 ml de NaOH acuoso 1M a una solución de éster ter-butilico del ácido 9-(fluoro-etoxicarbonilmetilen-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico en 20 ml de THF, la mezcla obtenida se agitó a 40°, se agregaron 10 ml de salmuera y la mezcla obtenida se diluyó con EtAc. La mezcla diluida obtenida se lavó con HCl acuoso 1M, la capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. Se obtuvo éster ter-butilico del ácido 9-(carboxi-fluoro-metilen)-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico en la forma de un aceite. ^{13}C -RMN: 165.25, 164.96, 154.81, 142.21, 139.37, 137.42, 80.23, 50.39, 50.03, 49.37, 49.05, 33.21, 33.10, 32.94, 32.81, 31.74, 31.73, 31.37, 31.31, 28.51, 19.64.

d. Éster ter-butilico del ácido 9-[1-fluoro-2-oxo-2-(2,4,5-tricloro-tiofen-3-sulfonilamino)-etiliden]-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico

Se agregaron 69 μl de DIEA a una solución de 60 mg de éster ter-butilico del ácido 9-(carboxi-fluoro-metilen)-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico, 71 mg de 2,4,5-tricloro-tiofen-3-

sulfonil amida, 233 µl de PPA y 24 mg de DMAP en 2 ml de DMA, y la mezcla obtenida se agitó a 40° durante la noche. La mezcla obtenida se diluyó con 10 ml de EtAc/c-HEX, y se lavó con solución NaHSO₄ 1M. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El
5 residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice y en Sefadex LH20 (MeOH) y las fracciones relevantes obtenidas de la cromatografía se sometieron a liofilización a partir de dioxano. Se obtuvo el éster ter-butilico del ácido 9-[1-fluoro-2-oxo-2-(2,4,5-tricloro-tiofen-3-sulfonilamino)-etiliden]-3-aza-
10 biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico en la forma de un polvo.

Ejemplo K

Éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-ciano-2-oxo-etiliden]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (compuesto del Ejemplo 289)

a. Éster ter-butilico del ácido 3-(ciano-metoxycarbonil-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

Una solución de 2 g de éster ter-butilico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico, 1.2 ml de éster metil del ácido
20 ciano-acético, 130 µl de piperidina y 38 mg de β-alanina en 4 ml de DMF se agitó a 70°C por 48 horas, la mezcla obtenida se diluyó con EtAc, se lavó con H₂O y salmuera, la capa orgánica obtenida se secó, el solvente se removió in vacuo y el residuo obtenido se sometió a una cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el éster ter-
25 butílico del ácido 3-(ciano-metoxycarbonil-metilen)-8-aza-

biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico en la forma de un aceite. ^{13}C -RMN: 174.13, 162.27, 153.68, 115.37, 107.45, 80.70, 53.92, 53.08, 28.81.

b. éster ter-butilico del ácido 3-(carboxi-ciano-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

5 Se saponificó analógicamente el éster ter-butilico del ácido 3-(ciano-metoxicarbonil-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico como el método descrito en el Ejemplo J, c). Se obtuvo el éster ter-butilico del ácido 3-(carboxi-ciano-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico en la forma de una espuma. ^{13}C -RMN: 165.14, 153.83,
10 115.12, 107.51, 81.23, 28.82.

c. éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-ciano-2-oxo-etiliden]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

 Se agregaron 120 μl de DIEA a una solución de 102 mg de
15 éster ter-butilico del ácido 3-(carboxi-ciano-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico, 162 mg de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida, 583 μl de PPA en DMF (50%) y 43 mg de DMAP en 4 ml de DMA, y la mezcla obtenida se agitó a TA por 48 horas. De la mezcla, el solvente obtenido se removió in vacuo y el residuo
20 obtenido se sometió a CLAR preparativa en una columna RP-18. Se obtuvo el éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-ciano-2-oxo-etiliden]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico en la forma de una espuma.

Ejemplo L

Éster 4-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-fluoro-2-oxo-etiliden]-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico (compuesto del Ejemplo 290)

5 **a. Éster 4-oxo-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico**

Una solución de 1.03 g de 5-hidroxi-2-adamantanona, 1.83 g de DMAP y 1.9 ml de cloruro de 3,3-dimetilbutanoil en 10 ml de CH₂Cl₂, se agitaron a 40°C por 48 horas, se agregaron 6 ml de solución KH₂PO₄ 1M acuosa y la mezcla obtenida se agitó. Las capas
10 obtenidas se separaron, de la capa orgánica obtenida el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía. Se obtuvo el éster 4-oxo-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico en la forma de un aceite. ¹³C-RMN: 215.61, 171.52, 49.10, 47.02, 41.38, 39.93, 38.17, 30.74, 29.79, 29.62.

15 **b. Éster 4-(fluoro-etoxycarbonil-metilen)-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico**

Se agregaron gota a gota 1.48 ml de éster etil del ácido (dietoxi-fosforil)-fluoro-acético a una suspensión de 317 mg de NaH (55% en aceite mineral) en 30 ml de THF a 0°. La mezcla obtenida se
20 agitó, 1.37 g de éster 4-oxo-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico en 10 ml de THF se agregaron lentamente, y la mezcla obtenida se agitó a TA durante la noche. La mezcla obtenida se diluyó con EtAc y la mezcla obtenida diluida se lavó con NaH₂PO₄ acuoso 1M y solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La capa orgánica
25 obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación

obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo éster 4-(fluoro-etoxycarbonil-metilen)-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico en la forma de un aceite.

¹³C-RMN: 171.54, 161.64, 140.78, 140.66, 139.92, 137.45, 78.28,
5 61.06, 49.23, 41.82, 41.80, 41.46, 40.27, 37.78, 37.54, 32.41, 32.39,
32.19, 30.72, 30.20, 29.63, 14.21.

c. éster 4-(carboxi-fluoro-metilen)-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico

El éster 4-(fluoro-etoxycarbonil-metilen)-adamantan-1-ilo del
10 ácido 3,3-dimetil-butírico se saponificó análogamente como el
método como se describe en el Ejemplo J c.. Se obtuvo el éster 4-
(carboxi-fluoro-metilen)-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-
butírico en la forma de una espuma. ¹³C-RMN: 172.09, 166.50,
166.13, 144.79, 144.67, 139.55, 137.13, 78.52, 49.62, 42.22, 42.20,
15 41.83, 40.55, 38.31, 37.96, 33.12, 33.10, 32.95, 32.87, 31.94, 31.15,
30.52, 30.10, 30.04.

d. éster 4-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-fluoro-2-oxo-etiliden]-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico

El acoplado de 4-(carboxi-fluoro-metilen)-adamantan-1-ilo del
20 ácido 3,3-dimetil-butírico con 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-
sulfonamida y el aislado se realizó análogamente como en el método
descrito en el Ejemplo K c. Se obtuvo el éster 4-[2-(4-bromo-2,5-
dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-fluoro-2-oxo-etiliden]-adamantan-1-
ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico.

74
73

Ejemplo M

Éster ter-butílico del ácido [4-cis/trans-(3,5-bis-(trifluorometil)-bencensulfonaminocarbonilmetil)-ciclohexil]-carbámico (compuesto del Ejemplo 331)

5 a. 3,5-Bis-(trifluorometil)bencen-sulfonamida

Una solución acuosa de NH_3 (32%) se agregó a temperatura ambiente a una solución de 3,5-bis-(trifluorometil)bencen-sulfonilcloruro en EtAc. La mezcla obtenida se agitó y se separaron dos fases obtenidas, la capa orgánica obtenida se lavó con HCl 1N y
10 H_2O , y se secó. El solvente de la solución orgánica obtenida se evaporó. Se obtuvo 3,5-bis-trifluorometil-bencen sulfonamida.

b. Éster ter.-butílico del ácido [4-cis/trans-(3,5-bis-(trifluorometil)-bencensulfonilaminocarbonilmetil)-ciclohexil]-carbámico

60 mg de DMAP, 130 mg de DIEA y 192 mg de EDC se
15 agregaron a una solución de 293 mg de 3,5-bis-trifluorometil-bencen-sulfonamida y 257 mg de ácido cis/trans-1-(tert.butiloxi-carbonilamino)ciclohexan-4-acético en 10 ml de DMF, y la mezcla obtenida se agitó por 16 horas a ca. 30°. El solvente de la mezcla obtenida se evaporó y la evaporación del residuo obtenido se
20 disolvió en EtAc. La solución obtenida se lavó con HCl 1N, solución NaHCO_3 saturada y salmuera, y se secó. De la fase orgánica obtenida el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía. Se obtuvo éster ter.-butílico del ácido
25 [4-cis/trans-(3,5-bis-(trifluorometil)-bencensulfonilaminocarboniletil)-ciclohexil]-carbámico en la forma de una mezcla isomérica.

Ejemplo N

Ciclohexilamida del ácido 1-[2-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-(4-cloro-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico (compuesto del Ejemplo 371)

- 5 140 mg de trietilamina y 0.32 ml de anhídrido del ácido propilfosfónico al 50% (solución en DMF) se agregaron a una solución de 150 mg de ácido (4-clorofenil)-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-acético, 174 mg de 3,5-bis(trifluorometil)-bencensulfonamida y 24 mg de DMAP en 6 ml de anhidro DMF a 10°.
- 10 La mezcla obtenida se agitó por ca. 60 horas a TA, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se trató con EtAc y H₂O. Dos fases obtenidas se separaron y la capa orgánica obtenida se lavó, se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo la
- 15 ciclohexilamida del ácido 1-[2-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-(4-cloro-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico.

Ejemplo O

- 20 **Ciclohexilamida del ácido 1-[2-bencensulfonilamino-1-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-carboxílico (compuesto del Ejemplo 365)**

- Una solución de 500 mg de éster metílico del ácido bromo-(4-clorofenil)-acético en 1.3 ml de CH₃CN, se agregó hasta una solución
- 25 de 288 mg de ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico y

36
75

0.239 ml de DIEA en 4 ml de CH₃CN a TA, la mezcla obtenida se agitó por ca. 24 horas a TA, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se trató con EtAc y H₂O. La fase orgánica obtenida se lavó, se secó y el solvente se evaporó. Se obtuvo
5 ciclohexilamida del ácido 1-[2-bencensulfonilamino-1-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-carboxílico.

Ejemplo P (compuesto del Ejemplo 375)

Éster ter-butilico del ácido 4-(1-carboxi-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico
10

a. Éster ter-butilico del ácido 1-piridin-4-il-ciclopentancarboxílico

25 ml de una solución de n-butilitio en HEX (1.6M) se agregó lentamente a una solución de 2.17 ml del éster etílico del ácido piridin-4-il-acético en 200 ml de THF, la mezcla obtenida se agitó a
15 TA por 30 minutos, se enfrió hasta -78°C y se trató con 2.8 ml de 1,4-dibromobutano en 20 ml de THF. La mezcla obtenida se permitió que se entibiara hasta TA durante la noche, se trató con EtAc, la capa orgánica obtenida se lavó con agua, solución de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó y el solvente se evaporó. El residuo de
20 evaporación obtenido se sometió a cromatografía.

Se obtuvo el éster etílico del ácido 1-piridin-4-il-ciclopentancarboxílico. ¹³C-RMN: 175.05, 152.68, 150.15, 122.44, 61.63, 59.18, 36.19, 24.06, 14.33.

b. Éster etílico del ácido 1-piperidin-4-il-ciclopentancarboxílico en la forma de un clorhidrato

1.75 g del éster etil del ácido 1-piridin-4-il-ciclopentancarboxílico se disolvieron en una mezcla de 100 ml de MeOH y HCl acuoso (32%) y la mezcla obtenida se hidrogenó en presencia de 175 mg de PtO_2 como un catalizador bajo presión por 5 horas. De la mezcla obtenida el catalizador se removió por filtración y el solvente se evaporó. Se obtuvo el éster etílico del ácido 1-piperidin-4-il-ciclopentancarboxílico en la forma de una sal de clorhidrato. ^{13}C -RMN (CD_3OD): 176.73, 61.33, 57.71, 45.08, 45.00, 42.14, 33.80, 25.49, 25.43, 25.36, 14.58.

c. Éster ter-butílico del ácido 4-(1-etoxycarbonil-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico

2.0 g del éster etílico del ácido 1-piperidin-4-il-ciclopentancarboxílico en la forma de un clorhidrato se convirtieron en el éster tert-butil del ácido 4-(1-etoxycarbonil-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico análogamente al procedimiento como se describe en el Ejemplo F, c.

Se obtuvo éster ter-butílico del ácido 4-(1-etoxycarbonil-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico. ^{13}C -RMN: 177.22, 155.16, 79.67, 60.75, 58.22, 44.77, 44.46, 33.73, 28.83, 28.67, 25.34, 14.66.

d. Éster ter-butílico del ácido 4-(1-carboxi-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico

Una solución de 1.2 g del éster ter-butílico del ácido 4-(1-etoxycarbonil-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico en una mezcla de

100 ml de EtOH y 50 ml de NaOH 1M acuoso, se agitó a 70° por 14 días, se agregó EtAc y se separaron dos fases obtenidas. La capa acuosa obtenida se acidificó con ácido clorhídrico (pH 2-3) y se extrajo con EtAc. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó y el solvente se evaporó. Se obtuvo éster ter-butilico del ácido 4-(1-carboxi-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico.

Ejemplo Q

Éster ter-butilico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzosulfamoyl)-metil]-piperidin-1-carboxílico (compuesto del Ejemplo 378)

a. Éster ter-butilico del ácido 4-[(benzhidril-sulfamoyl)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

28 ml de n-butilitio (solución 1.6 N en HEX) se agregaron a -70° a una solución de 5.22 g de N-(difenilmetil)-metansulfonamida en 120 ml de THF. La mezcla se calentó hasta 0°, se enfrió hasta -30° y se trató con 4 g de BOC-piperidin-4-ona en 15 ml de THF. La mezcla obtenida se agitó a TA durante la noche, el solvente se evaporó, el residuo de evaporación obtenido se trató con EtAc, se lavó con HCl 1N, saturado, solución NaHCO₃ acuosa y salmuera, la capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el éster tert.-butil del ácido 4-[(benzhidril-sulfamoyl)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en la forma de un polvo. p.f. 121-123°.

b. Éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-4-sulfamoilmetil-piperidin-1-carboxílico

5.19 g de éster ter-butílico del ácido 4-[(benzhidril-sulfamoil)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en 150 ml de MeOH, se
5 trataron con 100 µl de trietilamina y la mezcla obtenida se hidrogenó durante la noche a TA con Pd/C al 10% como un catalizador. De la mezcla obtenida el catalizador se filtró completamente, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-4-
10 sulfamoilmetil-piperidin-1-carboxílico. p.f. 176-180°.

c. Éster ter-butílico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)sulfamoil)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

1510 mg de ácido 3,5-bis-(trifluorometil)-benzoico, 477 mg de DMAP, 1010 mg de DIEA y 1500 mg de EDC, se agregaron a una
15 solución de 1150 mg de éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-4-sulfamoilmetil-piperidin-1-carboxílico. La mezcla obtenida se agitó por 16 horas, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se trató con EtAc, se lavó con HCl 1N, saturado, solución de NaHCO₃ acuosa y salmuera, la capa orgánica obtenida se secó y se sometió a
20 cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el éster ter-butílico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)sulfamoil)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico. p.f. 154-159°.

d. Éster ter-butilico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico

1510 mg de agente deshidratante Martin Sulfurano se agregaron a 300 mg de éster ter-butilico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de CH₂Cl₂. La mezcla obtenida se agitó en un horno de microondas a 100° por 15 minutos, de la mezcla obtenida el solvente se evaporó y la evaporación del residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice.

10 Se obtuvo el éster ter-butilico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico. p.f. 132-136°.

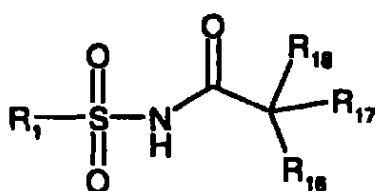
e. Éster ter-butilico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metil]-piperidin-1-carboxílico

15 Una solución de 880 mg de éster ter-butilico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico en 100 ml de MeOH, se hidrogenó (Pd/C al 10 % como un catalizador). De la mezcla obtenida, el catalizador se filtró completamente y el solvente se evaporó.

20 Se obtuvo el éster ter-butilico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metil]-piperidin-1-carboxílico.

Análogamente a los métodos descritos en los PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula

81
80



5

en donde R_{16} es hidrógeno y R_1 y $\text{R}_{16} + \text{R}_{17}$ son como se describe en el CUADRO 1 (compuestos de la fórmula I, en donde m es 0, n es 0, y R_1 es un grupo de la fórmula VII) se obtienen, si no se indica de otra manera en el CUADRO 1. Si no se indica de otra manera, en el

10 CUADRO 1 los datos ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se determinan en CDCl_3 .

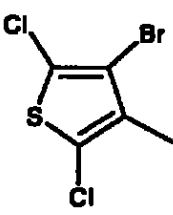
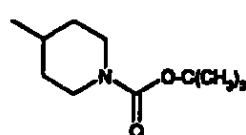
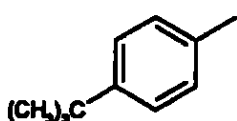
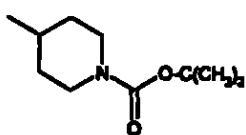
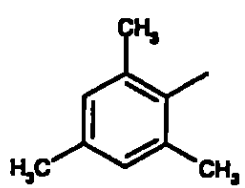
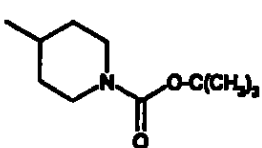
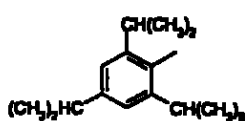
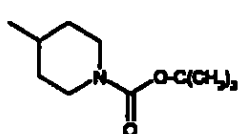
15

20

25

82
81

CUADRO 1

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
1			DMSO-d6): δ = 1.40 (s, 9H); 1.41-1.82(m, 4H); 2.42 (m, 1H), 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H)
2			1.20-1.38 (m, 2H); 1.30 (s, 9H); 1.64 (d, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.82 (d, 2H); 7.58 + 7.78 (2m, 4H)
3			1.41 (s, 9H); 1.43-1.80 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.34-2.42 (m, 1H); 2.72 (s, 6H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.98-4.14 (m, 2H); 6.98 (s, 2H); 8.98 (s, 1H)
4			1.24; 1.26; 1.28; 1.29; 1.32 (5s, 18H); 1.43 (s, 9H); 1.45-1.78 (m, 5H); 1.70 (t, 2H); 2.91 (sep, 1H); 4.03-4.25 (m + sep, 4H); 7.24 (s, 2H); 8.44 (s, 1H)

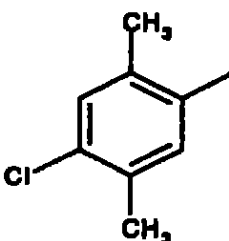
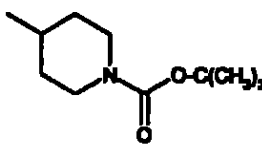
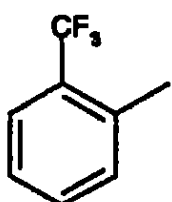
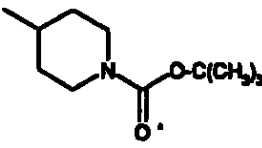
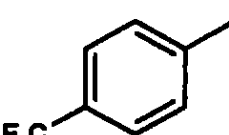
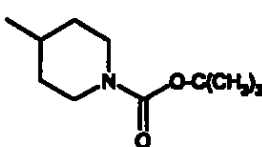
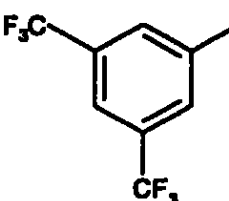
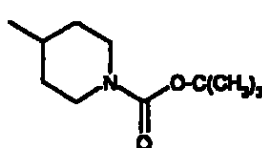
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
5			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.22 (s, 1H); 7.98 (s, 1H)
6			1.41 (s, 9H); 1.41-1.82 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.75 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.58-7.81 (m, 2H); 7.85 (m, 1H); 8.50 (m, 1H)
7			1.42 (s, 9H); 1.45-1.90 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 8.30 (ampio, 4H)
8			1.41 (s, 9H); 1.45-1.68 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.30-2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.54 (s, 2H). 1.40 (S, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.30(m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.04 (d, 2H)

84
83

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
9			1.12-1.36 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.63 (d, 2H); 2.36-2.42 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 2.96 (t, 2H); 3.55 (q, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.84 (d, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.46-7.52 (m, 3H); 7.61 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.24 (d, 1H)
10			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.95 (d, 2H); 7.90 (2, 2H)
11			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.60 (d, 1H)
12			1.41 (s, 9H); 1.56-1.90 (m, 4H); 2.30 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 8.10 (d, 2H); 8.22 (s, 1H)

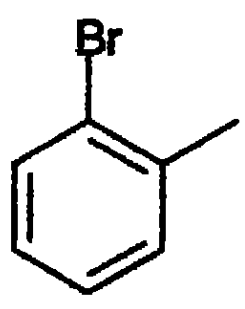
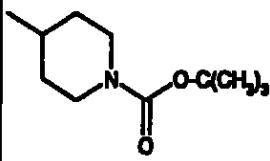
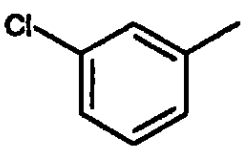
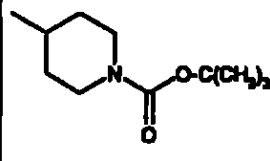
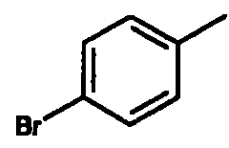
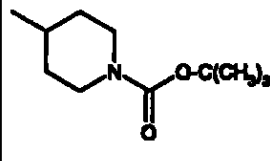
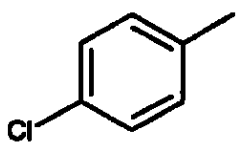
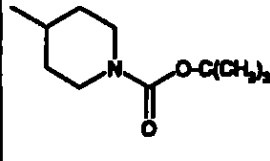
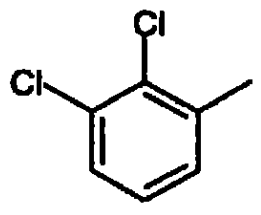
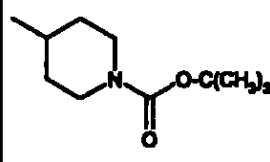
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
13			1.41 (s, 9H); 1.50-1.90 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.41-7.59 (m, 2H); 7.74 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.60 (s, 1H)
14			1.18-1.38 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.70 (d, 2H); 2.38-2.45 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.82 (d, 2H); 7.62 + 7.90 (2m, 4H)
15			1.20-1.38 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.65 (d, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.84 (d, 2H); 7.80 + 7.83 (2m, 4H)
16			1.20-1.35 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.63 (d, 2H); 2.41 (m, 1H); 2.73 (t, 2H); 3.90 (d, 2H); 7.70 + 7.90 (2m, 4H)
17			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.38 (t, 1H); 7.62 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)

86
85

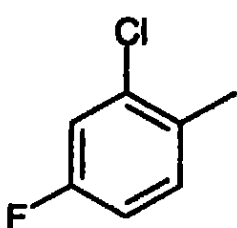
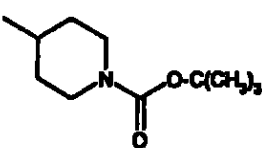
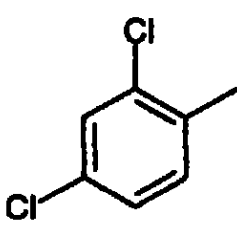
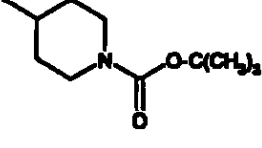
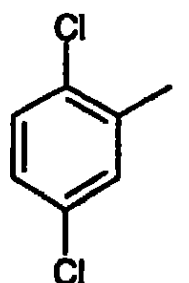
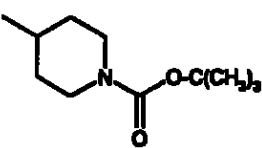
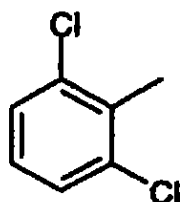
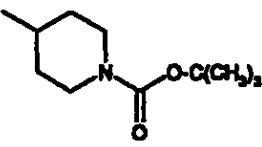
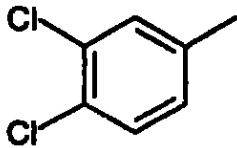
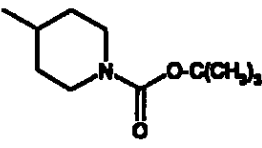
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
18			1.41 (s, 9H); 1.38-1.90 (m, 4H); 2.39 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.06 (d, 2H); 7.13-7.30 (m, 2H); 8.26 (m, 1H)
19			1.41 (s, 9H); 1.40-1.93 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.50 (dd, 1H); 7.54 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.58 (s, 1H)
20			1.40(s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.38-7.50 (m, 2H); 8.18 (m, 1H)
21			1.41 (s, 9H); 1.41-1.85 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.36-7.54 (m, 3H)
22			1.43 (s, 9H); 1.44-1.95 (m, 4H); 2.31 (m, 1H); 3.76 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.18 (d, 1H)

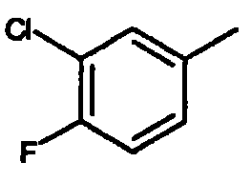
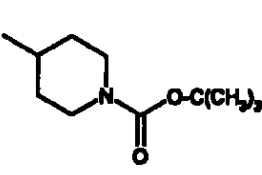
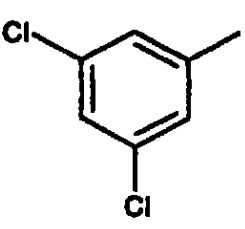
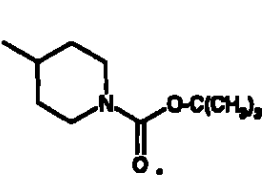
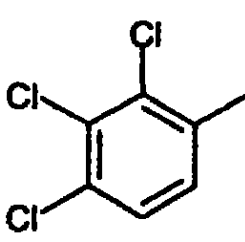
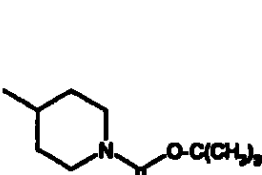
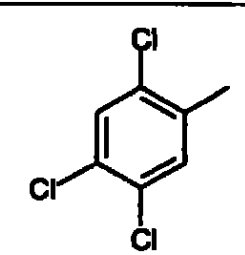
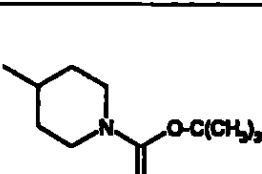
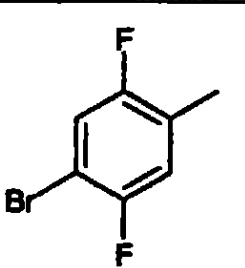
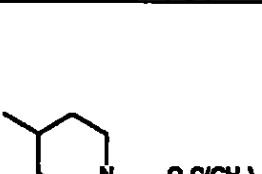
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
23			1.41 (s, 9H); 1.41-1.88 (m, 4H); 2.30 (m, 1H); 2.74 (t, 2H); 4.06 (d, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.30 (s, 1H)
24			1.42 (s, 9H); 1.35-1.90 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.76 (t, 2H); 4.02 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.81 (s, 2H)
25			1.41 (s, 9H); 1.40-1.91 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.01 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.42 (s, 1H)
26			1.41 (s, 9H); 1.38-1.88 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.61 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.42 (s, 1H)
27			0.90 (m, 1H); 1.20-1.90 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.43 (dd, 1H); 7.83 (dd, 1H); 8.48 (s, 1H)

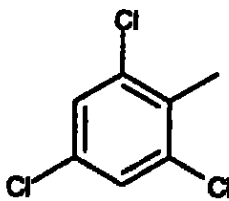
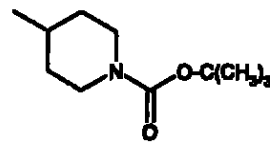
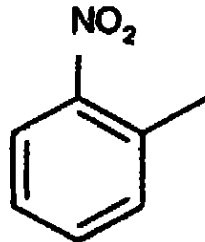
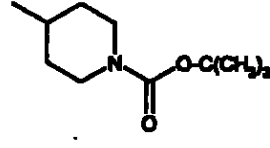
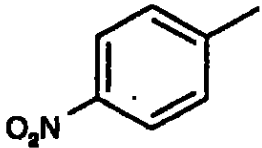
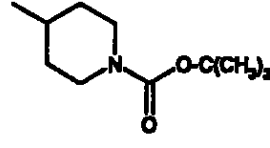
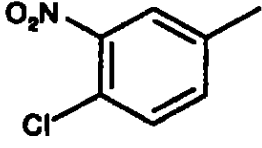
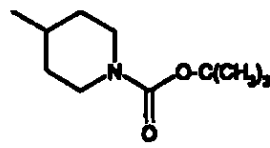
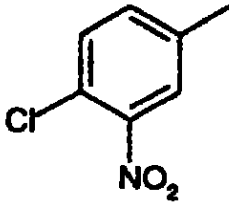
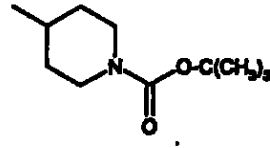
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
28			1.40 (s, 9H); 1.40-1.90 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.50 (s, 2H); 8.84 (s, 1H)
29			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.72 (m, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.78-7.82 (m, 3H); 8.42 (m, 1H)
30			1.42 (s, 9H); 1.42-1.86 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 2.74 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 8.22 y 8.38 (AB, 4H); 8.42 (s, 1H)
31			1.42 (s, 9H); 1.40-1.96 (m, 6H); 1.38 (m, 1H); 1.79 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.62 (s, 1H)
32			1.40 (s, 9H); 1.42-1.90 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.72 (d, 1H); 8.21 (dd, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.50 (d, 1H)

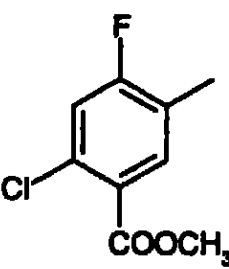
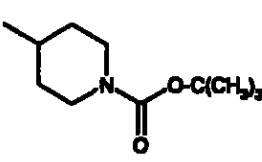
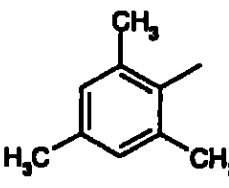
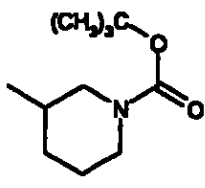
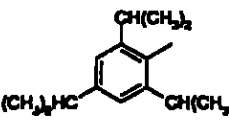
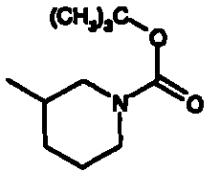
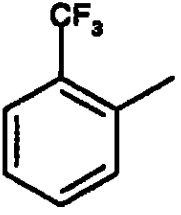
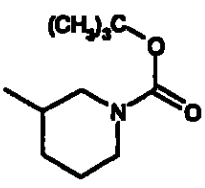
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
33			8.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 2H), 2.65-2.77 (br.s, 1H), 2.07-2.16 (br.s, 1H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.17-1.29 (m, 2H)
34			1.44 (s, 9H); 1.65-1.99 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 2.40 (m, 1H); 2.70 (s, 6H); 3.02-3.30 (2m, 2H); 3.54-3.82 (2m, 2H); 7.24 (s, 2H)
35			1.18-1.35 (m, 18H); 1.48 (s, 9H); 1.44-1.94 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.90 (sep, 1H); 3.08-3.19 (2m, 2H); 3.51-3.63 (2m, 2H); 4.20 (sep, 2H); 7.07 (s, 1H); 7.18 (s, 2H)
36			1.43 y 1.48 (2s, 9H); 7.78 (m, 2H); 7.80 (m, 1H); 8.50 (m, 1H) (mezcla de rotameros)

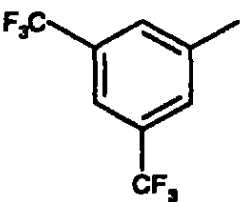
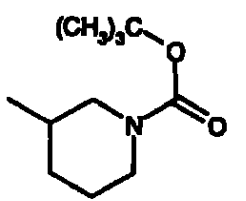
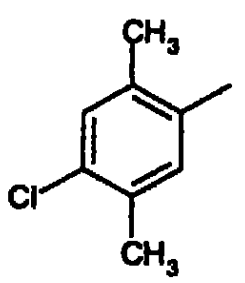
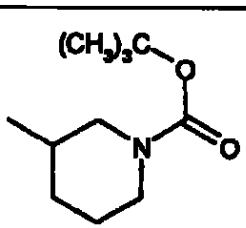
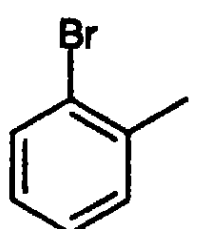
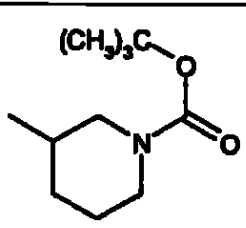
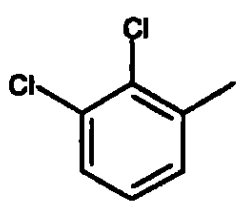
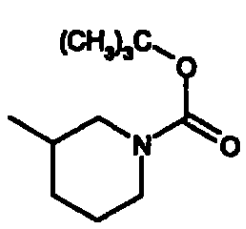
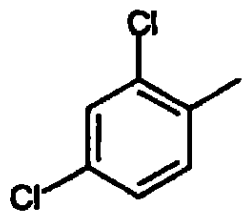
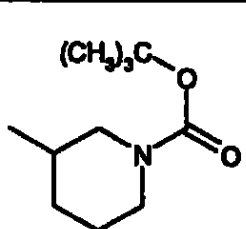
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
37			1.35-1.60 (m, 11H); 1.70-2.20 (m, 2H); 2.50 (m, 1H); 3.20-3.40 (m, 4H); 8.10 (s, 1H); 8.55 (s, 2H)
38			1.40-1.55 (m, 11H); 1.80 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.42 (m, 1H); 2.60 (s, 3H); 3.10-3.80 (m, 4H); 7.22 (s, 1H); 8.00 (s, 1H)
39			1.42 y 1.50 (2s, 9H); 7.40-7.50 (m, 2H); 7.63 (dd, 1H); 8.28 (dd, 1H) (mezcla de rotameros)
40			1.50 (m, 11H); 2.50 (m, 1H); 3.20-3.60 (m, 3H); 3.70 (m, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.50 (d, 1H); 8.20 (d, 1H)
41			1.50 (s, 9H); 1.78-2.00 (m, 4H); 2.46 (m, 1H); 3.18-3.58 (m, 3H); 3.62-3.78 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.54 (d, 1H); 8.19 (d, 1H)

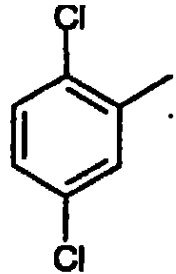
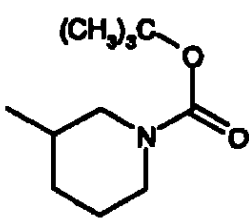
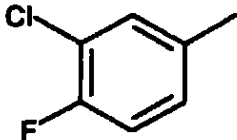
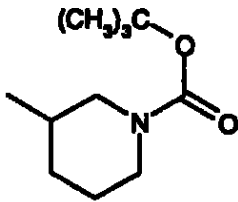
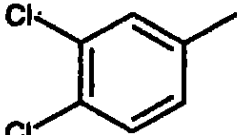
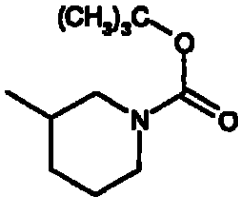
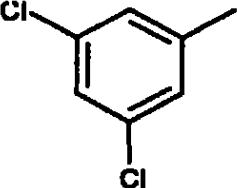
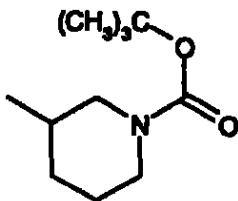
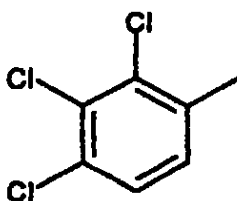
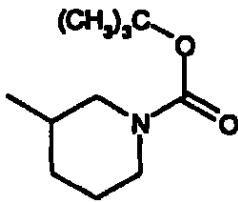
5

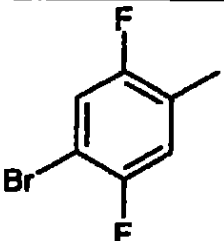
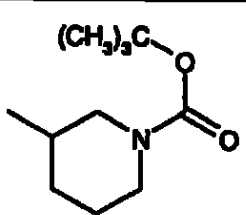
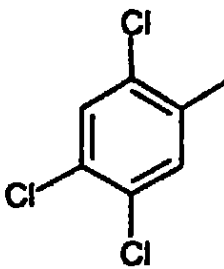
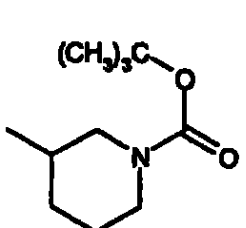
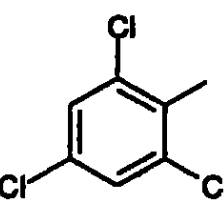
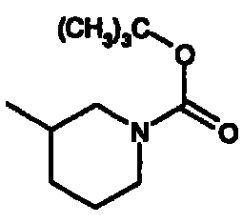
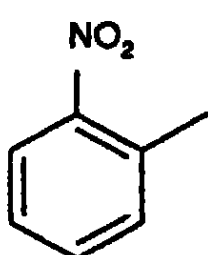
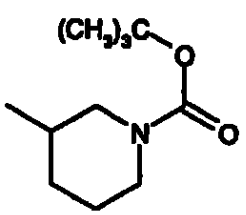
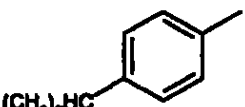
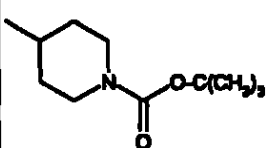
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
42			1.43 (s, 9H); 1.50 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 2.50 (m, 1H); 3.20-3.80 (m, 4H); 7.40-7.58 (m, 2H); 8.22 (d, 1H)
43			1.48 (s, 9H); 1.70-2.10 (m, 4H); 2.42 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 7.20-7.29 (m, 1H); 7.98 (ddd, 1H); 8.10 (dd, 1H)
44			1.52 (s, 9H); 1.60-2.15 (m, 4H); 2.51 (m, 1H); 3.30-3.72 (m, 4H); 7.60 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H)
45			1.51 (s, 9H); 1.62-2.16 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 3.35-3.66 (m, 4H); 7.58 (t, 1H); 7.94 (d, 2H)
46			1.50 (s, 9H); 1.79-1.99 (m, 4H); 2.51 (m, 1H); 3.27-3.72 (m, 4H); 7.58 (d, 1H); 8.10 (d, 1H)

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
47			1.50 (s, 9H); 1.75-2.02 (m, 4H); 2.53 (m, 1H); 3.22-3.80 (m, 4H); 7.48 (dd, 1H); 7.82 (dd, 1H)
48			1.50 (s, 9H); 1.70-2.02 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 3.22-3.38 (m, 1H); 3.40-3.58 (m, 2H); 3.68 (m, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.34 (s, 1H)
49			1.43 (s, 9H); 1.40-1.98 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 3.23-3.40 (2m, 2H); 3.54 y 3.74 (2m, 2H); 7.52 (s, 2H)
50			1.40-2.00 (m, 13H), 2.50 (m, 1H); 2.98-3.20 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 3.98 (d, 2H); 7.80 (m, 3H); 8.40 (m, 1H)
51			1.24 (d, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.44-1.90 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 3.00 (sept, 1H); 4.05 (d, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 8.28 (s, 1H)

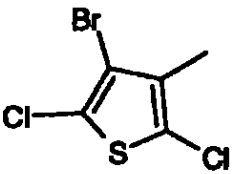
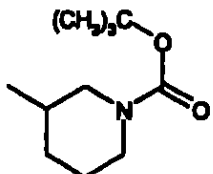
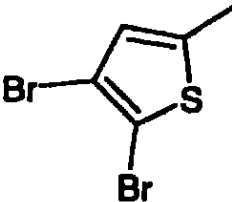
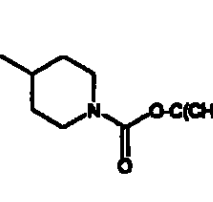
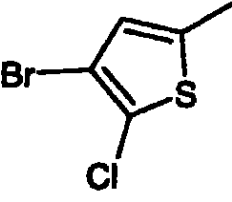
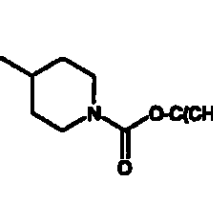
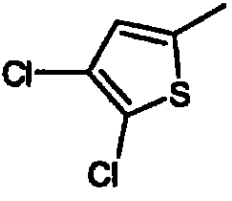
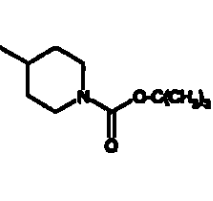
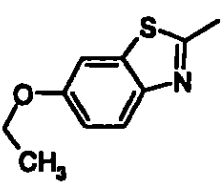
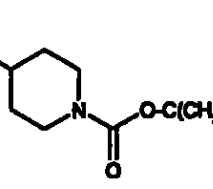
5

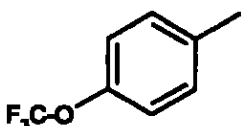
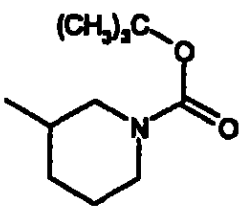
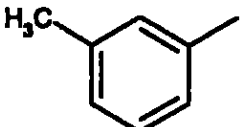
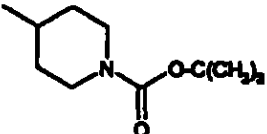
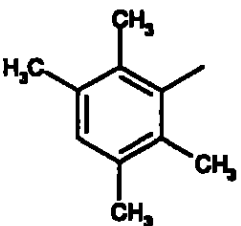
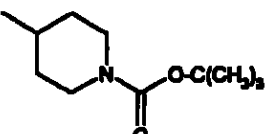
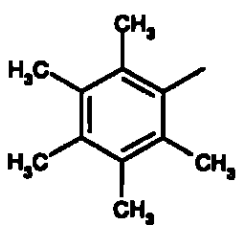
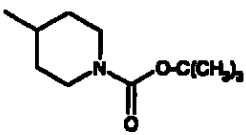
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
52			1.50 (s, 9H); 1.80-2.04 (m, 4H); 2.52 (m, 1H); 3.21-3.78 (m, 4H)
53			1.45 (s, 9H), 1.60 (dq, 2H), 1.78 (amplo d, 2H), 2.32 (tt, 1H), 4.06 (amplo d, 2H), 7.63 (s, 1H)
54			1.45 (s, 9H), 1.59 (dq, 2H), 1.76 (dq, 2H), 2.34 (tt, 1H), 2.77 (amplo t, 2H), 4.05 (amplo d, 2H), 7.60 (s, 1H)
55			1.45 (s, 9H), 1.59 (dq, 2H), 1.77 (dq, 2H), 2.38-2.43 (m, 3H), 2.76 (amplo t, 2H), 4.06 (d, 2H), 7.63 (s, 1H)
56			1.20-1.38 (m, 2H); 1.40-1.42 (m, 12H); 1.75 (d, 2H); 2.40-2.55 (m, 1H); 2.62-2.82 (m, 2H); 3.84 (d, 2H); 4.18 (q, 2H); 7.23 (dd, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.08 (d, 1H)

EJ	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
57			1.43 (s, 9H); 1.43-2.10 (m, 4H); 2.42 (m, 1H); 3.26-3.59 (m, 4H); 7.30 (d, 2H); 8.08 (d, 2H)
58			1.44 (s, 9H); 1.52-1.61 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.31 (m, 1H); 2.46 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 4.05 (amplio, 2H); 7.41-7.49 (m, 2H); 7.82-7.88 (m, 2H); 8.30 (bs, 1H)
59			(DMSO-d ₆): 1.32 (m, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.76 (m, 2H); 2.32 (s, 6H); 2.52 (m, 1H); 2.70-2.82 (amplio, 2H); 3.40 (s, 6H); 3.95 (d, 2H); 7.35 (s, 1H)
60			(DMSO-d ₆): 1.22 (m, 2H); 1.38 (s, 9H); 1.66 (d, 2H); 2.18 (s, 6H); 2.22 (s, 3H); 2.42 (m, 1H); 2.54 (s, 6H); 2.59-2.76 (m, 2H); 3.87 (d, 2H); 12.08 (bs, 1H)

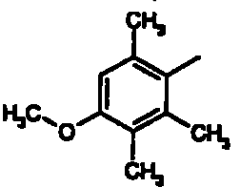
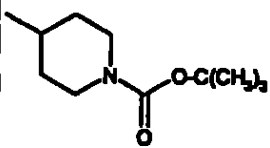
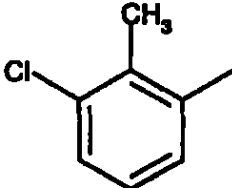
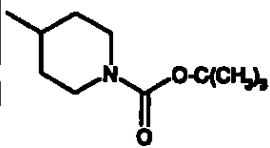
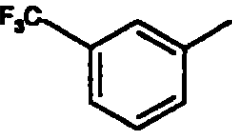
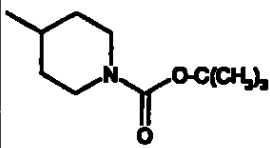
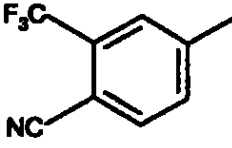
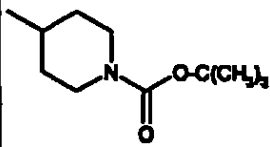
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
61			(DMSO-d ₆): 1.02 (m, 2H); 1.16 (s, 9H); 1.44 (m, 2H); 1.87 (s, 3H); 2.12-2.25 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 2.48 (amplio, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.65 (d, 2H); 6.60 (s, 1H); 11.83 (bs, 1H)
62			1.44 (s, 9H); 1.53 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.66 (s, 3H); 2.75 (m, 2H); 4.03 (d, 2H); 7.32 (dt, 1H); 7.62 (dd, 1H); 8.11 (dd, 1H)
63			1.43 (s, 9H); 1.53 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.31 (m, 1H); 2.73 (m, 2H); 4.01 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.26-8.30 (m, 2H)
64			DMSO-d ₆ : 1.10 (m, 2H); 1.23 (s, 9H); 1.48 (m, 2H); 1.97 (m, 1H); 2.50-2.64 (amplio, 2H); 3.60 (d, 2H); 8.02 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.10 (d, 1H)

96
95

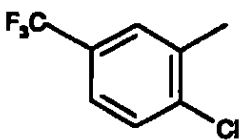
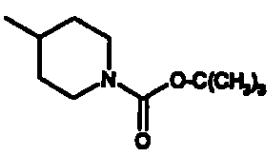
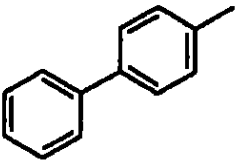
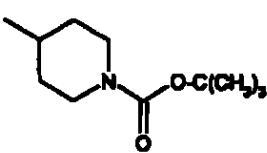
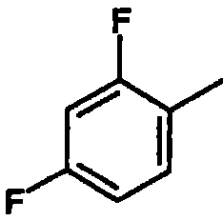
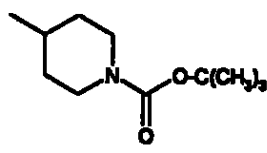
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
65			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.44 (s, 9H); 1.53 (m, 2H); 1.78 (d, 2H); 2.41 (m, 1H); 2.78 (m, 2H), 4.03 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 8.51 (d, 1H)
66			(DMSO-d ₆): 1.03 (m, 2H); 1.45 (m, 2H); 2.18 (m, 1H); 2.41-2.52 (m, 2H); 3.63 (d, 2H); 7.30-7.35 (m, 1H); 7.40 (t, 2H); 7.53 (d, 2H); 7.67 y 7.72 (AB, 4H)
67			1.44 (s, 9H); 1.57 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 2.37 (m, 1H); 2.77 (m, 2H); 4.07 (amplio, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 8.12 (m, 1H), 8.45-8.85 (amplio, 1H)

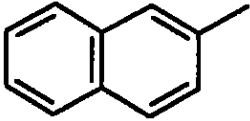
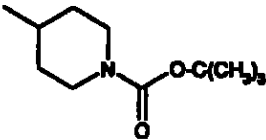
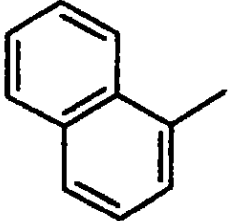
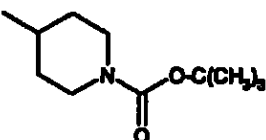
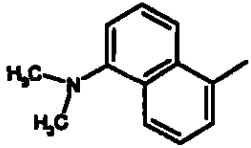
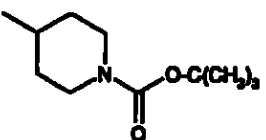
97
96

5

10

15

20

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
68			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.42 (s, 9H); 1.50 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 2.34 (m, 1H); 2.75 (m, 2H); 7.60-7.70 (m, 2H); 7.90-8.05 (m, 4H); 8.63 (s, 1H)
69			1.34-1.44 (m, 9+2H); 1.61 (m, 2H); 2.29 (m, 1H); 2.67 (t, 2H); 3.91 (dt, 2H); 7.57-7.63 (m, 2H); 7.67 (m, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.48 (dd, 1H); 8.58 (dd, 1H)
70			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.39 (s, 9H); 1.42 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 2.29 (m, 1H); 2.67 (m, 2H); 2.90 (s, 6H); 3.93 (m, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.52-7.61 (m, 2H); 8.19 (d, 1H); 8.48 (dd, 1H); 8.59 (d, 1H)

25

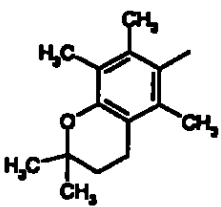
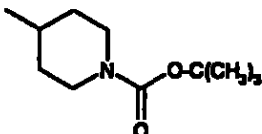
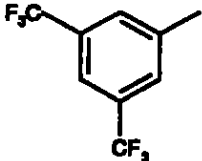
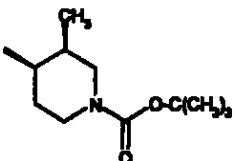
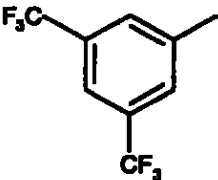
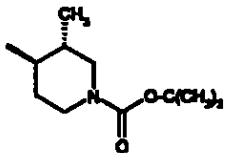
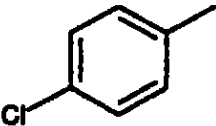
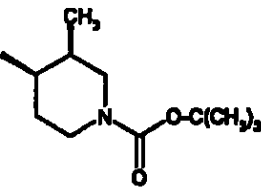
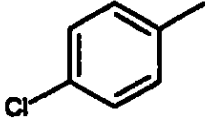
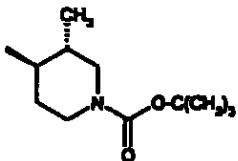
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
71			(DMSO-d ₆): 0.99 (m, 2H); 1.04 (s, 6H); 1.13 (s, 9H); 1.43 (m, 2H); 1.56 (t, 2H); 1.83 (s, 3H); 2.15-2.23 (m, 1H); 2.24-2.27 (m, 5H); 3.39 (t, 2H); 2.42- 2.48 (ampio, 2H); 3.65 (d, 2H)
72			141.53, 133.45, 133.10, 129.33, 128.00, 80.35, 32.06, 28.74 (cis)
73			154.89, 141.61, 133.44, 133.10, 129.27, 127.92, 124.04, 121.33, 80.71, 67.48, 51.98, 33.31, 28.77, 16.90 (trans)
74			171.63, 155.41, 141.28, 137.19, 130.31, 128.72, 80.20, 67.48, 46.34, 32.05, 28.76, 13.01 (cis)
75			172.36, 154.83, 141.31, 137.18, 130.26, 129.75, 80.42, 51.87, 33.38, 28.76, 17.04 (trans)

100
99

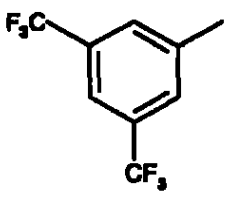
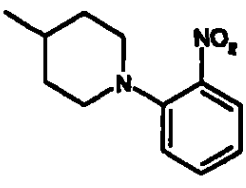
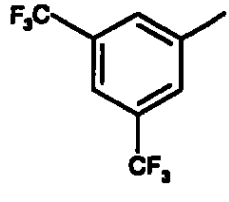
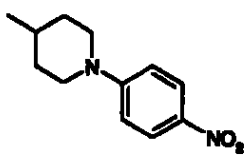
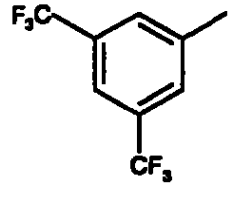
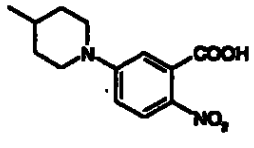
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
81			δ = 1.80-1.95 (m, 4H); 2.32-2.40 (m, 1H); 2.73- 2.83 (m, 2H); 3.22 (bd, 2H); 6.98 (t, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.42 (dt, 1H); 7.71 (dd, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.48 (s, 2H)
82			1.40-1.52 (m, 2H); 1.68- 1.76 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 3.03 (dt, 2H); 3.98 (dt, 2H); 6.98 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 8.17 (s, 1H); 8.25 (s, 2H)
83			224-227°

101
106

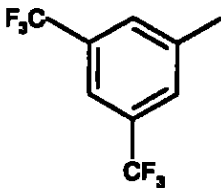
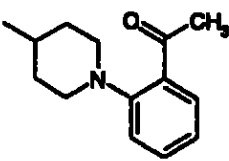
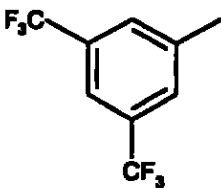
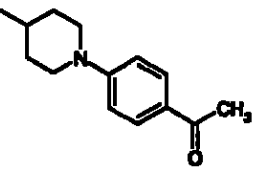
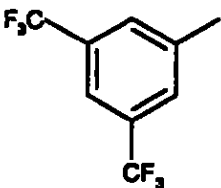
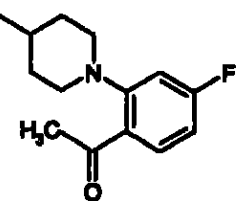
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
84			(DMSO-d ₆): 1.57 (dq, 2H), 1.79 (amplio d, 2H), 2.31 (tt, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.66 (dt, 2H), 3.07 (dt, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.40 (dt, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.49 (s, 1H)
85			(DMSO-d ₆): 1.43 (dq, 2H), 1.70 (dd, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.05 (amplio, 1H, NH), 6.90 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 2H)
86			189-192°

~~102~~
101

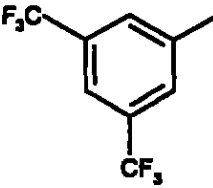
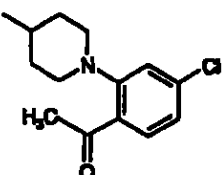
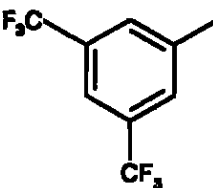
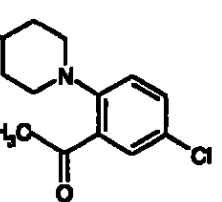
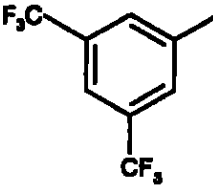
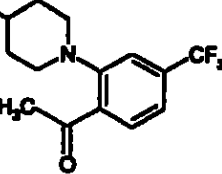
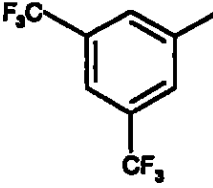
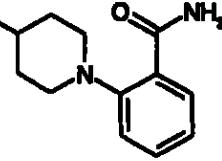
5

10

15

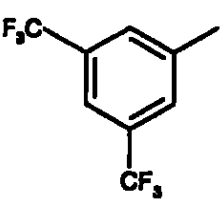
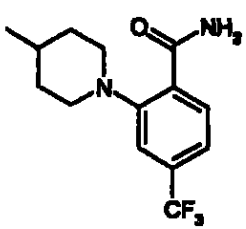
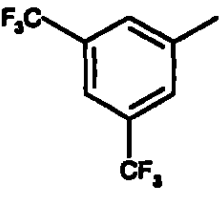
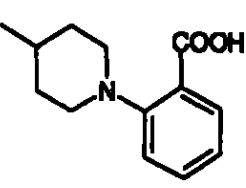
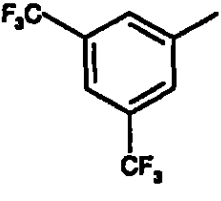
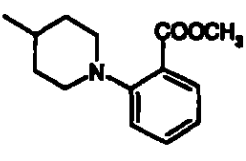
20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
87			81-83°
88			84-87°
89			158-161°
90			95-97°

108
102

5
10
15
20
25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
91			1.73-1.86 (m, 2H); 1.94-2.08 (m, 2H); 2.30-2.40 (m, 1H); 2.65-2.78 (m, 2H); 3.15-3.22 (m, 2H); 6.85 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.43 (s, 2H); 9.08 (d, 1H)
92			(DMSO-d ₆): 1.53-1.66 (m, 2H); 1.89-1.98 (m, 2H); 2.50-2.62 (m, 1H); 2.90-3.14 (m, 4H); 7.35-7.40 (m, 2H); 7.62 (m, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.43 (s, 2H); 8.58 (s, 1H)
93			(DMSO-d ₆): 1.55 (dq, 2H); 1.72 (dd, 2H); 2.04-2.13 (m, 1H); 2.65 (dt, 2H); 3.15 (dt, 2H); 3.78 (s, 3H); 6.95 (t, 1H); 7.05(d, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.33 (s, 1H)

104
163

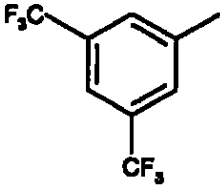
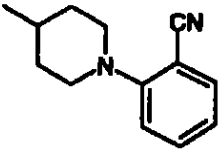
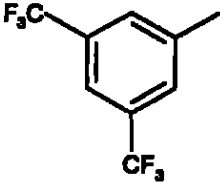
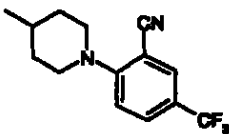
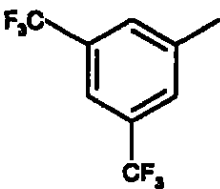
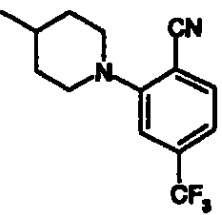
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
94			(DMSO-d ₆): 1.40 (dq, 2H); 1.57 (dd, 2H); 1.85-1.95 (m, 1H); 2.55 (dt, 2H); 3.12-3.22 (m, 2H); 6.81 (t, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.43 (d, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.09 (s, 2H)
95			(DMSO-d ₆): 1.57 (dq, 2H); 1.80 (dd, 2H); 2.23-2.34 (m, 1H); 2.92 (dt, 2H); 3.60 (dt, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.79 (dd, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.33 (s, 3H)
96			(DMSO-d ₆): 1.52-1.65 (m, 2H); 1.73-1.84 (m, 2H); 2.10-2.22 (m, 1H); 2.85 (dt, 2H); 3.42-3.53 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.29 (s, 2H)

105
164

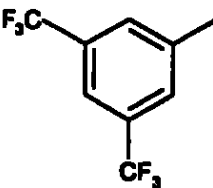
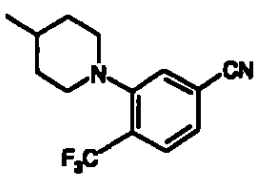
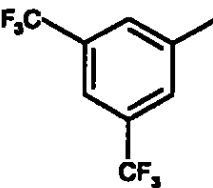
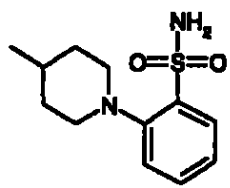
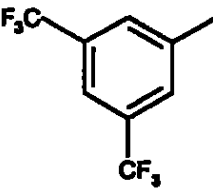
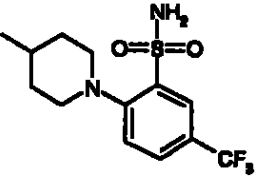
5

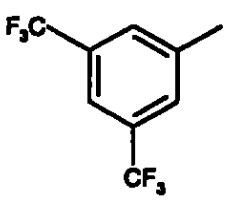
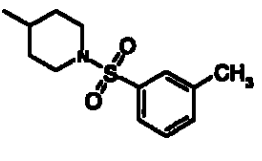
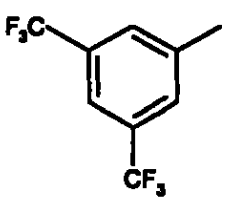
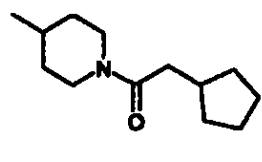
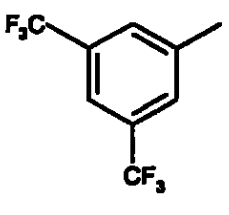
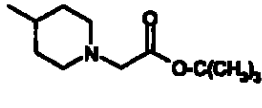
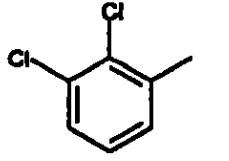
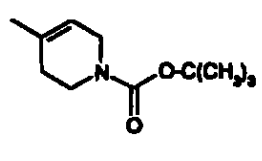
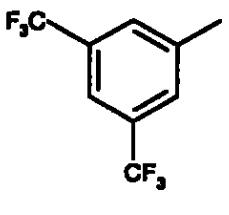
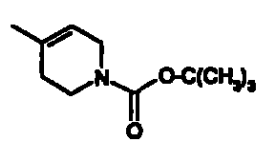
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
97			(DMSO-d ₆): 1.51 (dq, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.93 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.46 (s, 1H).
98			(DMSO-d ₆): 1.62-1.75 (m, 2H); 1.78-1.86 (m, 2H); 2.16-2.26 (m, 1H); 2.75 (dt, 2H); 3.04-3.13 (m, 2H); 7.37 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.38 (s, 2H)
99			(DMSO-d ₆): 1.51-1.80 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 (s, 2H).

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
100			(DMSO-d ₆): 1.42 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 7.47- 7.55 (m, 4H), 8.38 (s, 2H), 8.56 (s, 2H)
101			111-114°
102			115-119°
103			163.8, 154.77, 138.30, 136.01, 135.92, 132.04, 130.82, 128.04, 80.85, 28.77, 24.39
104			141.46, 136.06, 133.38, 133.04, 129.61, 128.03, 124.09, 121.37, 80.98, 28.75, 24.40

107-
106

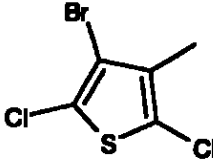
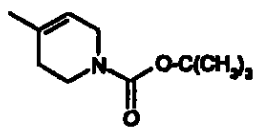
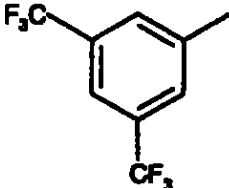
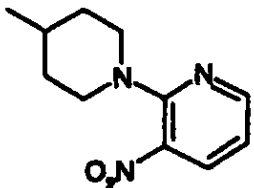
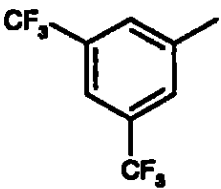
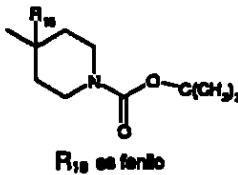
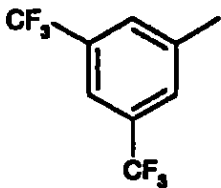
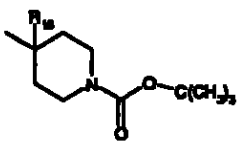
5

10

15

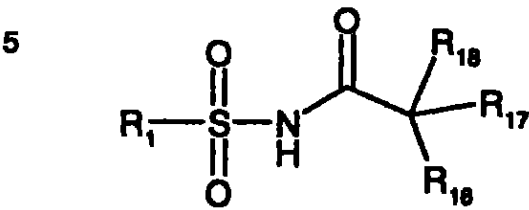
20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
105			164.17, 154.79, 135.90, 130.75, 126.26, 108.61, 80.89, 28.78, 24.40
106			(DMSO-d ₆): 1.47 (dq, 2H); 1.78 (dd, 2H); 2.51-2.57 (m, 1H); 2.97 (dt, 2H); 3.67 (dt, 2H); 6.88 (dd, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 8.42 (s, 2H); 8.54 (s, 1H)
107		 R ₁₈ as fenilo	(DMSO-d ₆): δ= 1.10-1.20 (m, 2H); 1.32 (s, 9H); 1.59 (m, 2H); 2.42 (amplio, 1H); 2.98 (m, 2H); 6.95- 7.06 (m, 3H); 7.16-7.21 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.10 (s, 2H)
108		 R ₁₈ as metilo	131-135°

108
107

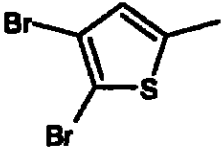
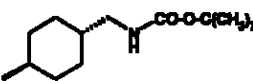
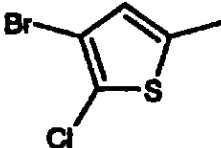
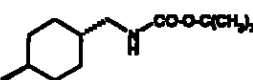
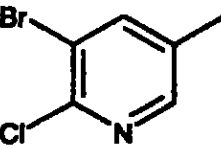
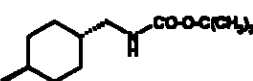
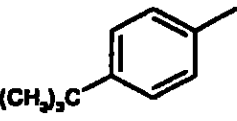
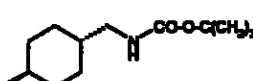
Análogamente a los métodos como se describen en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero con el uso de
materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula

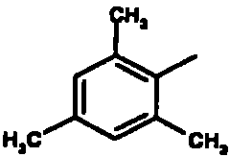
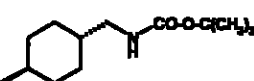
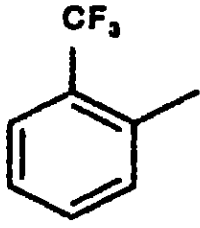
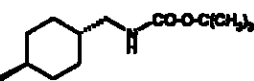
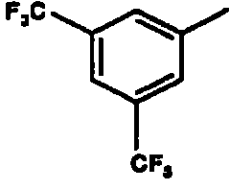
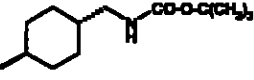
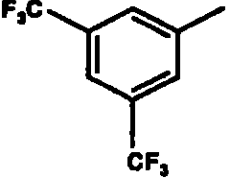
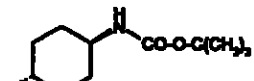
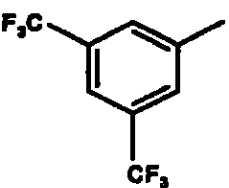
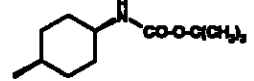


en donde R₁₈ es hidrógeno y R₁ y R₁₈ + R₁₇ son como se define en el
CUADRO 2 (compuestos de la fórmula I, en donde m es 0, n es 0, y R₁
10 es un grupo de la fórmula (VII) se obtienen. Si no se indica lo contrario
en el CUADRO 2, los datos ¹H-RMN y ¹³C-RMN se determinan en CDCl₃.

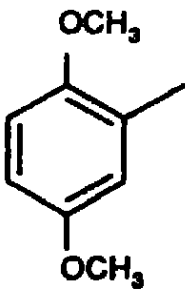
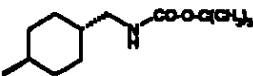
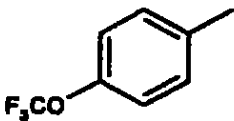
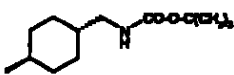
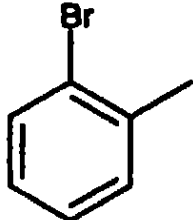
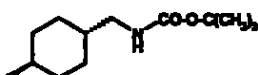
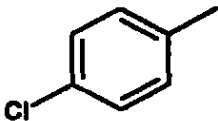
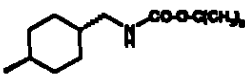
CUADRO 2

	Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
15	109			δ = 0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.36-2.26 (m, 8H), 2.98 (t, 2H); 4.52 (amplio, 1H)
20	110			0.94 (dq, 2H), 1.33-1.49 (m, 12H), 1.83 (amplio d, 2H), 1.91 (amplio d, 2H), 2.14 (tt, 1H), 2.95 (d, 2H), 7.28 (s, 1H)
25	111			0.92 (dq, 2H), 1.32-1.48 (m, 12H), 1.65 (amplio, 1H), 1.82 (d, 2H), 1.88 (d, 2H), 2.09 (tt, 1H), 2.93 (d, 2H), 7.61 (s, 1H)

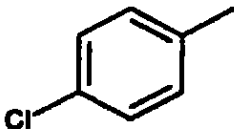
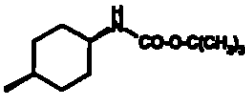
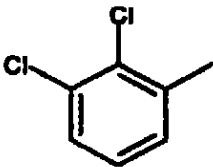
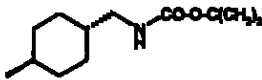
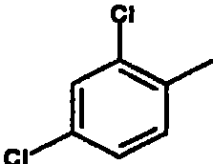
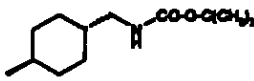
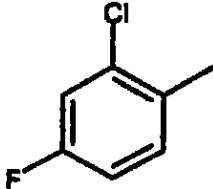
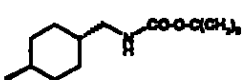
	Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
5	112			0.93 (dq, 2H), 1.35-1.50 (m, 11H), 1.76-2.05 (m, 5H), 2.10 (tt, 1H), 2.95 (d, 2H), 4.72 (amplo, 1H), 7.63 (s, 1H)
10	113			0.94 (dq, 2H), 1.35-1.49 (m, 12H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.11 (tt, 1H), 2.94 (d, 2H), 4.78 (amplo, 1H), 7.65 (s, 1H)
15	114			0.92 (dq, 2H), 1.31-1.46 (m, 12H), 1.83 (amplo t, 2H), 2.03-2.14 (m, 3H), 2.93 (d, 2H), 4.72 (amplo, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.87 (d, 1H)
20	115			0.90 (m, 2H); 1.30 (m, 1H); 1.38 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 1.75-2.20 (m, 7H); 2.98 (t, 2H); 4.52 (amplo, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.92 (d, 2H); 8.30 (s, 1H)
25				

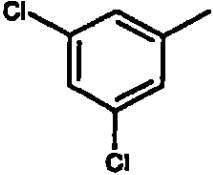
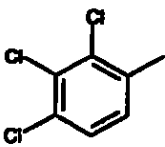
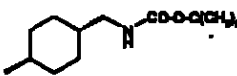
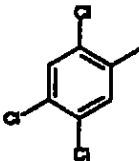
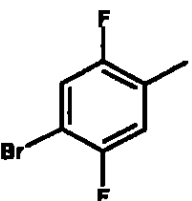
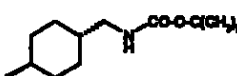
	Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
5	116			0.92 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.25-2.18 (m, 8H); 2.35 (s, 3H); 2.70 (s, 6H); 2.98 (t, 2H); 4.50 (amplio, 1H); 6.94 (s, 2H); 8.52 (s, 1H)
10	117			0.92 q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.20-2.18 (m, 8H); 2.94 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.78 (t, 2H); 7.86 (m, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.50 (dd, 1H)
15	118			0.95 (m, 2H); 1.20-2.30 (m, 8H); 1.46 (s, 9H); 3.00 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.50 (s, 2H)
20	119			1.02 (q, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.40- 1.46 (m, 1H); 1.72-1.88 (m, 5H); 2.08 (t, 1H); 3.30 (amplio, 1H); 4.48 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.35 (s, 2H)
25	120			1.40 (s, 9H); 1.40-1.80 (m, 8H); 2.25 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.36 (s, 2H)

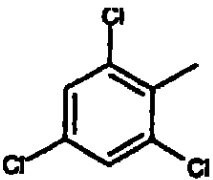
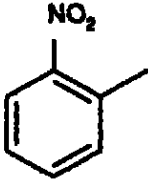
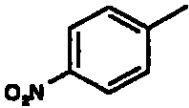
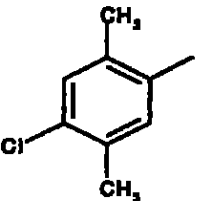
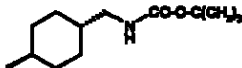
11
110

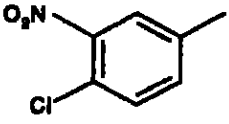
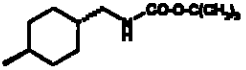
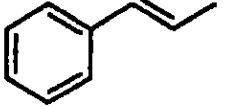
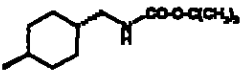
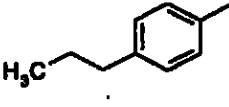
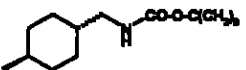
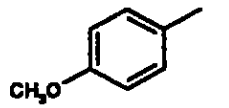
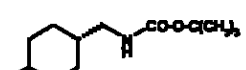
	Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
5	121			1.00 (m, 2H); 1.30-2.00 (m, 7H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); .98 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 5.58 (amplio, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.50 (s, 1H)
10	122			0.98 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.36-2.20 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.55 (amplio, 1H); 7.30 y 8.10 (2d, 4H); 8.13 (s, 1H)
15	123			0.95 (q, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.20-2.26 (m, 8H); 2.95 (t, 2H); 4.53 (amplio, 1H); 7.40-7.55 (m, 2H); 7.70 y 8.30 (2dd, 2H); 8.46 (s, 1H)
20	124			0.91 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.25-1.63 (m, 3H); 1.78-2.18 (m, 5H); 2.96 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.50 y 7.98 (AB, 2H); 8.38 (s, 1H)
25				

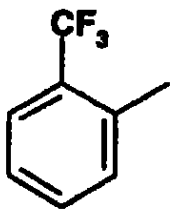
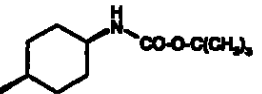
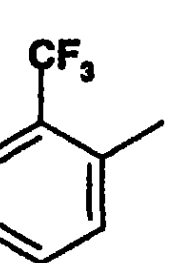
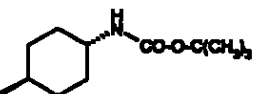
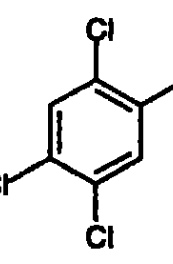
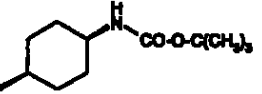
112
111

	Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
5	125			1.42 (s, 9H); 1.54-1.78 (m, 8H); 2.30 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 4.50 (amplio, 1H); 7.51 y 7.99 (AB, 4H); 8.36 (amplio, 1H)
10	126			1.00 (m, 2H); 1.30-2.00 (m, 7H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); 2.98 (t, 2H); 5.58 (amplio, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.22 (d, 1H)
15	127			0.98 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.55-2.22 (m, 8H); 2.85 (t, 2H); 4.54 (amplio, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 8.19 (d, 1H)
20	128			0.98 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.25-2.25 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.70 (amplio, 1H); 7.13-7.24 (m, 2H); 8.26 (dd, 1H); 8.58 (s, 1H)

Ej	R_1	$R_{16} + R_{17}$	p.f./ ^1H -RMN/ ^{13}C -RMN
133			0.91 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.26-1.70 (m, 3H); 1.78- 2.20 (m, 5H); 2.95 (t, 2H); 4.52 (amplio, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.86 (m, 2H); 8.50 (s, 1H)
134			0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.38-2.30 (m, 8H); 2.96 (t, 2H); 4.54 (broad, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.08 (d, 1H)
135			(CDCl ₃ + 10% DMSO-d ₆) 0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.25-2.25 (m, 8H); 2.95 (d, 2H); 5.10 (amplio, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.24 (s, 1H)
136			0.58-1.04 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.30-1.96 (m, 7H); 2.16 (m, 1H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.82 (dd, 1H); 8.65 (s, 1H)

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
5 137			0.92 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.20-1.54 (m, 2H); 1.70- 2.20 (m, 6H); 2.90 (d, 2H); 7.42 (s, 2H)
10 138			0.90 (m, 2H); 1.20-2.30 (m, 8H); 1.46 (s, 9H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.75-7.82 (m, 3H); 8.41 (m, 1H)
15 139			0.94 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.20-1.45 (m, 1H); 1.60- 2.20 (m, 7H); 2.95 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 8.23 y 8.38 (AB, 4H), 8.60 (s, 1H)
20 140			(m, 2H); 1.30-2.00 (m, 7H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 2.98 (t, 2H); 5.58 (amplio, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.22 (d, 1H)
25			

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
141			0.94 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.24-1.70 (m, 2H); 1.80- 2.20 (m, 6H); 2.98 (q, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.54 (s, 1H)
142			0.93 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.32-1.58 (m, 2H); 1.78- 2.20 (m, 6H); 2.92 (d, 2H); 7.04 y 7.62 (AB, 2H); 7.34-7.56 (m, 5H)
143			0.95 (m, 4H); 1.30-2.20 (m, 10H); 1.42 (s, 9H); 2.70 (t, 2H); 2.98 (t, 2H); 4.56 (amplio, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 8.18 (s, 1H)
144			0.90 (m, 2H); 1.20-2.20 (m, 8H); 1.48 (s, 9H); 2.98 (t, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.55 (amplio, 1H); 6.99 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 8.20 (s, 1H)

Ej	R_1	$R_{16} + R_{17}$	p.f./ ^1H -RMN/ ^{13}C -RMN
5			CDCl₃ + 5% DMSO-d₆: 1.43 (s, 9H), 1.54-1.73 (m, 4H); 2.32 (m, 1H); 2.52-2.64 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 5.32 (bd, 1H); 7.72-7.78 (m, 2H); 7.84-7.88 (m, 1H); 8.45-8.50 (m, 1H)
10			CDCl₃ + 5% CD₃OD: 1.08 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.43 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.08 (m, 1H); 3.30 (ampio, 1H); 7.71-7.77 (m, 2H); 7.82-7.87 (m, 1H); 8.46-8.51 (m, 1H)
15			CDCl₃ + 5% DMSO-d₆: 1.42 (s, 9H); 1.55 (m, 2H); 1.60-1.80 (m, 6H); 2.38 (m, 1H); 2.50 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 5.30 (bd, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.30 (s, 1H)
20			
25			

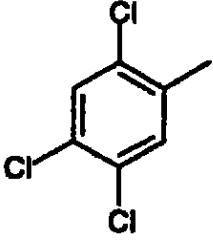
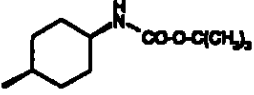
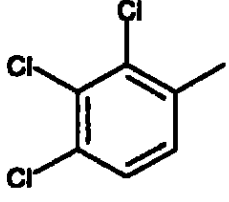
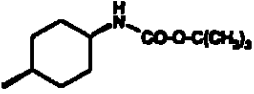
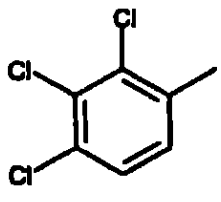
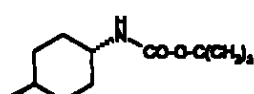
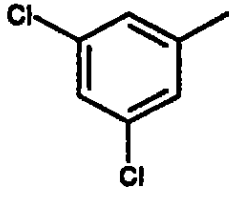
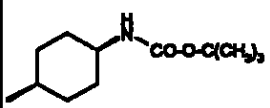
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
148			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.47 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.31 (amplio, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.31 (s, 1H)
149			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.45 (s, 9H); 1.50 (m, 2H); 1.55-1.75 (m, 4H); 2.32 (m, 1H); 2.58 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 5.33 (bd, 1H); 7.61 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)
150			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.44 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.10 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 7.55 (d, 1H); 8.11 (m, 1H)
151			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.40 (s, 9H); 1.50-1.78 (m, 6H); 2.32 (m, 1H); 2.54 (m, 2H); 3.73 (m, 1H); 5.22 (bd, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.90 (s, 1H)

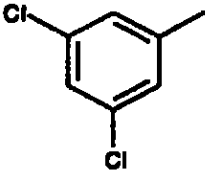
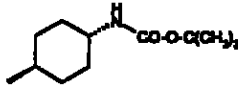
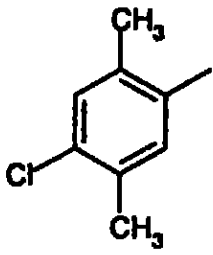
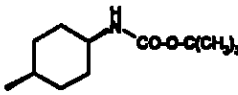
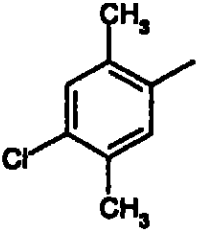
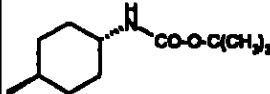
5

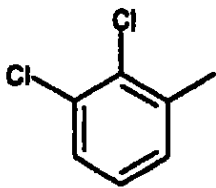
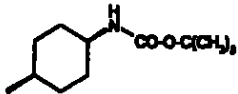
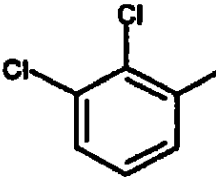
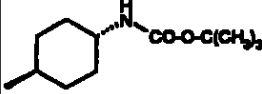
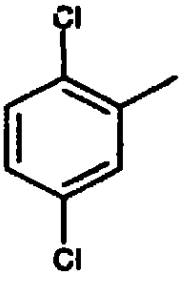
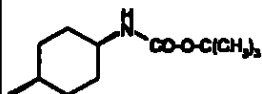
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
152			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.47 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 3.29 (amplio, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.87 (d, 1H)
153			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.42 (s, 9H); 1.70-1.80 (m, 8H); 2.30 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 3.77 (m, 1H); 5.25 (bd, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.98 (s, 1H)
154			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.05 (m, 2H); 1.38 (s, 9H); 1.42 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.07 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.50 (s, 3H); 3.25 (amplio, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.95 (s, 1H)

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
155			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.44 (s, 9H); 1.54 (m, 2H); 1.62-1.79 (m, 4H); 2.33- 2.44 (m, 5H); 3.77 (amplio, 1H); 5.28 (bd, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.71 (dd, 1H); 8.20 (dd, 1H)
156			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.44 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 2.01 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 3.28 (amplio, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.68 (dd, 1H); 8.18 (dd, 1H)
157			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.42 (s, 9H); 1.55 (m, 2H); 1.60-1.77 (m, 4H); 2.35 (m, 2H); 3.76 (m, 1H); 5.24 (m, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.50 (dd, 1H); 8.24 (d, 1H)

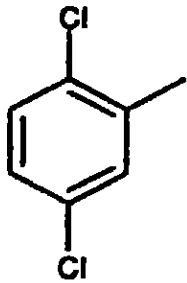
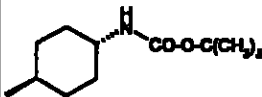
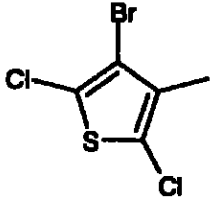
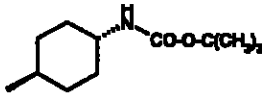
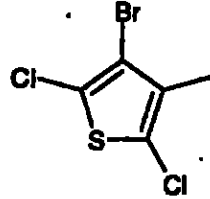
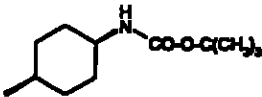
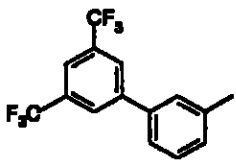
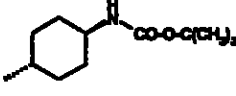
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
158			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.41 (m, 9H); 1.46 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.13 (m, 1H); 3.28 (amplo, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 8.20 (d, 1H)
159			1.09 (dq, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.52 (dq, 2H), 1.92 (amplo d, 2H), 2.05 (amplo, d, 2H), 2.15 (tt, 1H), 3.32 (amplo, 1H) trans isomero
160			(CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆): 23.814, 28.811, 29.586, 29.944, 44.056, 45.056, 79.296, 108.900, 125.462, 155.603, 175.574
161			223-225°

120
121

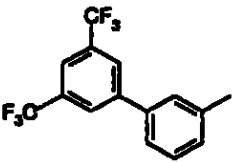
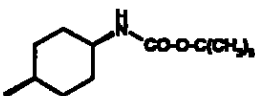
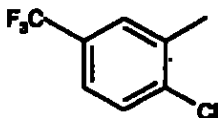
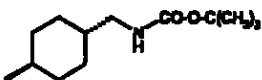
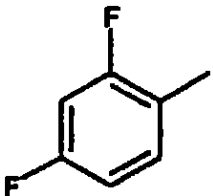
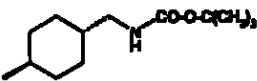
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
162			(DMSO-d ₆): 8.30 (s, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.07 (d, J= 7.82.16 (br.s, 1H), Hz, 1H), 7.92 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 1.35-1.73 (m, 8H), 1.35 (s, 9H)
163			DMSO-d ₆ : 0.77 (m, 2H); 1.08 (m, 2H); 1.10 (m, 1H); 1.32 (s, 9H); 1.62 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.20 (m, 1H); 2.70 (t, 2H); 6.71 (t, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 8.22 (d, 1H); 12.65 (bs, 1H)
164			0.94 (m, 2H); 1.32-1.50 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.83 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 2.14 (m, 1H); 2.97 (t, 2H); 4.54 (amplio, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.06 (m, m, 1H); 8.11 (m, 1H); 8.68 (bs, 1H)

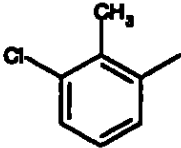
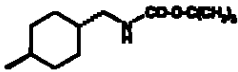
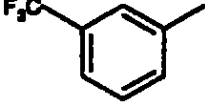
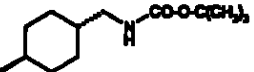
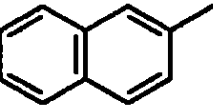
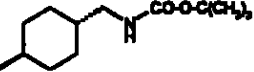
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
165			1.04 (m, 2H); 1.32-1.50 (m, 3H); 1.42 (s, 9H); 1.82 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.68 (s, 3H); 2.96 (t, 2H); 4.55 (amplo, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.64 (dd, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.77 (bs, 1H)
166			0.92 (m, 2H); 1.32-1.50 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.82 (m, 2H); 1.84 (m, 2H), 2.12 (m, 1H); 2.96 (t, 2H); 4.55 (amplo, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.63 (bs, 1H)
167			0.88 (m, 2H); 1.25-1.48 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.81 (m, 4H); 2.10 (m, 1H); 2.92 (t, 2H); 4.70 (t, 1H); 7.57-7.69 (m, 3H); 7.92 (d, 1H); 7.96 (s, 2H); 8.01 (d, 1H); 8.63 (s, 1H)

122
123

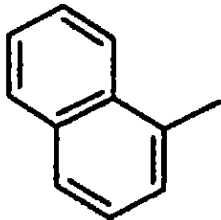
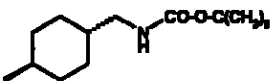
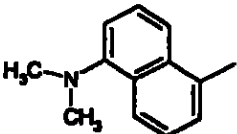
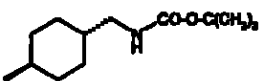
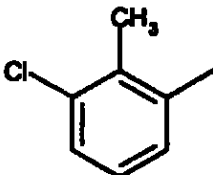
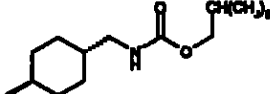
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
168			0.83 (m, 2H); 1.22 (m, 2H); 1.28 (m, 1H); 1.42 (s, 9H); 1.72 (m, 4H); 2.08 (m, 1H); 2.90 (t, 2H); 4.49 (amplio, 1H); 7.58-7.69 (m, 3H); 7.98 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.52 (dd, 1H); 8.59 (d, 1H); 9.03 bs, 1H)
169			0.83 (m, 2H); 1.17-1.36 (m, 3H); 1.46 (s, 9H); 1.74 (t, 4H); 2.10 (m, 1H); 2.80-3.00 (m, 2H); 2.94 (s, 6H); 4.52 (amplio, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.53-7.64 (m, 2H); 8.27 (d, 1H); 8.50 (dd, 1H); 8.61 (d, 1H); 9.15 bs, 1H)
170			165-169°

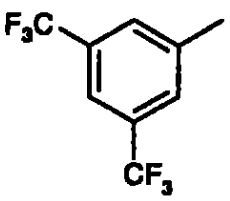
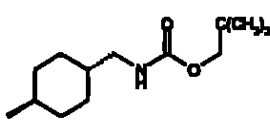
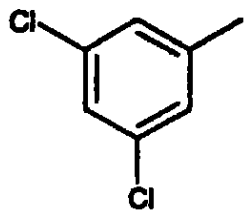
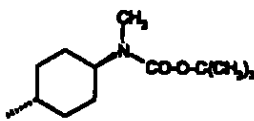
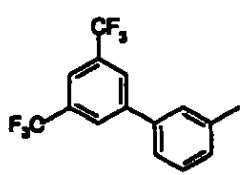
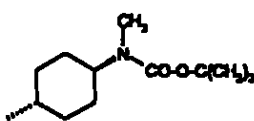
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
171			90-94°
172			(DMSO-d ₆): 8.07 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.70 (br.s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.20 (tt, J = 3.3 + 8.6 Hz, 1H), 1.23-1.64 (m, 8H), 1.38 (s, 9H)
173			(DMSO-d ₆): 12.16 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.20-8.25 (m, 37.99-8.03 (m, 1H), 7.81 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.69 (br.s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.19 (tt, J=3.4 + 12 Hz, 1H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.21-1.63 (m, 6H), 1.37 (s, 9H)

124
125

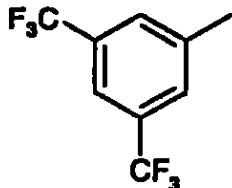
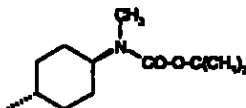
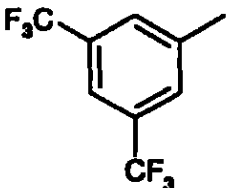
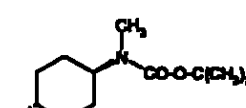
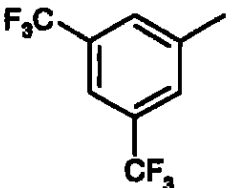
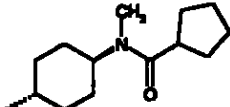
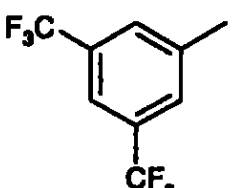
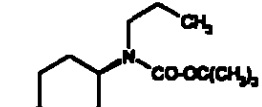
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
174			(DMSO-d ₆): 8.22 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 3.45-3.70 (br.m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.69-1.84 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.12-1.57 (m, 6H)
175			(DMSO-d ₆): 2 rotameros, señales seleccionadas: 12.47 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 4.12 + 3.66 (2 x m, 1H), 2.79 + 2.62 (2 x s, 3H)
176			(DMSO-d ₆): 2 rotameros, señales selecccionadas: 12.41 (br.s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 2.74 + 2.61 (2 x s, 3H)
177			12.47 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 3.57 (br.s, 1H), 2.96 (br.s, 2H), 2.19 (tt, J=3.4 + 12 Hz, 1H), 1.18-1.82 (m, 10H), 1.37 (s, 9H), 0.80 (t, J=7 Hz, 3H)

125
126

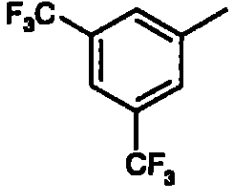
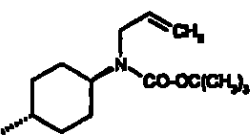
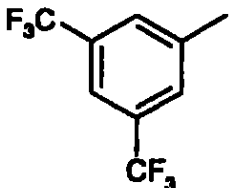
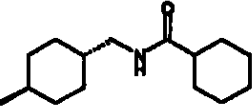
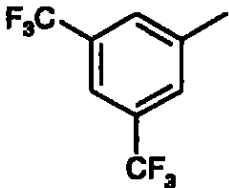
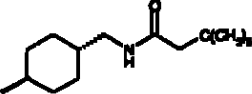
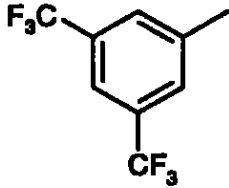
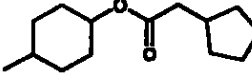
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
178			(DMSO-d ₆): 12.47 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 5.68-5.78 (m, 1H), 5.09 (d, J=17.7 Hz, 1H), 5.04 (d, J=9 HZ, 1H), 3.68 (br.s, 3H), 2.17 (tt, J=3.2 + 9 Hz, 1H), 1.16-1.67 (m, 8H), 1.37 (s, 9H)
179			198-204°
180			136-140°
181		 cis/trans ca. 1.4/1	(DMSO-d ₆): E/Z estereoisomeros, señales seleccionadas: 12.5 (br.s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 4.81+4.51 (br.s + m, 1H)

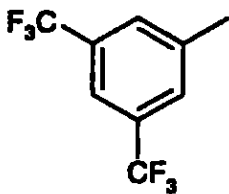
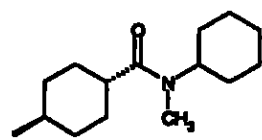
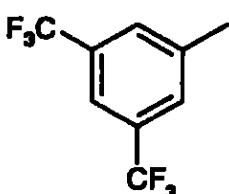
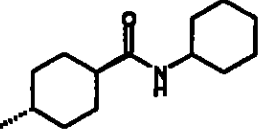
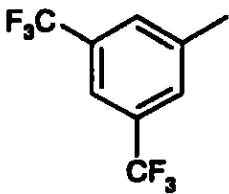
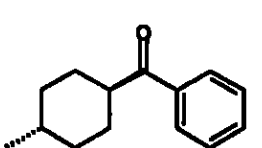
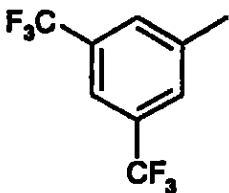
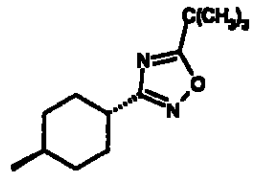
~~126~~
127

5

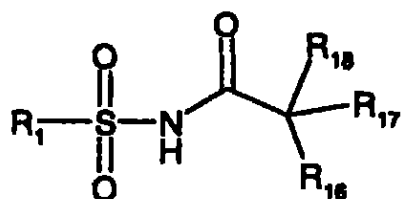
10

15

20

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
182			230-238°
183			220-230°
184			173-175°
185			(DMSO-d ₆): 1.54 (s, 9H), 1.55-1.77 (m, 4H), 2.10 (dd, 2H), 2.31 (dd, 2H), 2.57 (tt, 1H), 3.19 (tt, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.85 (s, 1)

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R_{16} es hidrógeno y R_1 y $R_{16} +$

R_{17} son como se definen en el CUADRO 3 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 0 y R_1 es un grupo de la formula VII) que se obtuvieron. Si no se indica de otra manera, en el CUADRO 3 los datos ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se determinan en CDCl_3 .

CUADRO 3

Ej	R_1	$R_{16} + R_{17}$	p.f./ ^1H -RMN/ ^{13}C -RMN
186			(DMSO- d_6): $\delta = 0.80-0.95$ (m, 3H); 0.95-1.40 (m, 10H); 1.50-1.75 (m, 8H); 7.62/7.82 (AB, 4H)
187			322-333°
188			98-100° / (DMSO- d_6): 1.38/1.40 (s, 9H), 1.60- 2.10 (m, 12H); 3.41-3.57 (m, 1H); 6.68/6.80 (bd, 1H); 8.36/8.40

128
129

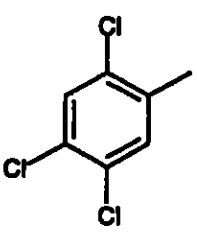
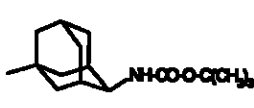
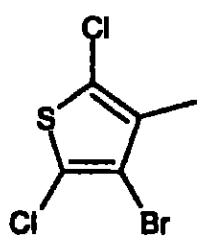
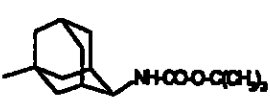
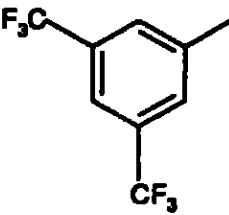
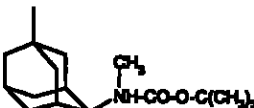
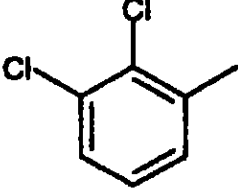
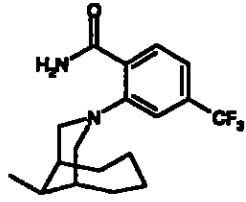
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
189			1.47 (s, 9H); 1.51-2.13 (m, 12H); 3.72 (m, 1H); 4.81 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.30 (s, 1H)
190			132-133°
191			2 rotameros, señales seleccionadas: 8.55 (s, 2H), 8.35+8.32 (2x br, s, 1H), 8.16 (s, 1H), 3.87+3.83 (2xs, 1H), 3.05+3.00 (2xs, 3H); 2.40+2.32 (2xs, 2H), 1.47 (s, 9H)
192			(DMSO-d ₆): 173.12, 170.12, 150.43, 136.52, 135.24, 133.86, 131.29, 130.04, 129.79, 129.19, 128.87, 128.47, 125.10, 122.94, 117.86, 115.85, 60.09, 47.76, 32.80, 31.60, 26.06

129
130

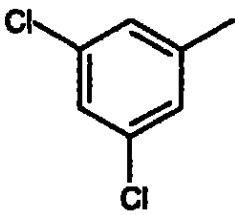
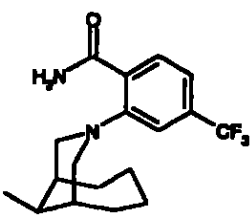
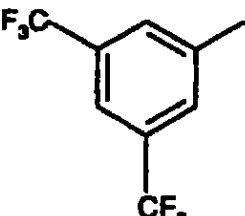
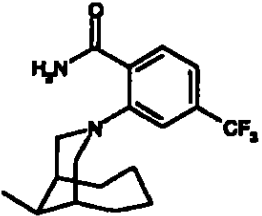
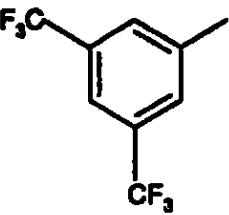
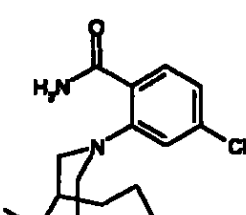
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
193			(DMSO-d ₆): 170.59, 150.93, 136.92, 135.02, 134.99, 130.44, 130.20, 129.63, 126.47, 125.56, 118.24, 116.16, 60.62, 48.20, 33.27, 32.02, 26.55
194			(CDCl ₃ /DMSO-d ₆): 173.42, 170.56, 151.37, 142.90, 134.67, 132.89, 132.61, 130.16, 129.31, 128.97, 128.51, 126.99, 119.30, 116.91, 61.47, 48.66, 33.60, 32.09, 26.78
195			(CDCl ₃ /DMSO-d ₆): 173.72, 170.83, 152.28, 143.07, 136.26, 132.79, 132.52, 130.78, 130.13, 128.95, 127.04, 122.48, 121.83, 120.56, 61.41, 48.74, 33.65, 32.13, 26.82

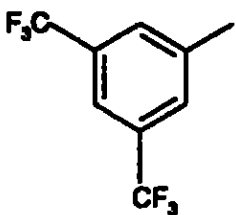
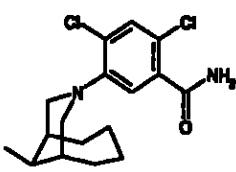
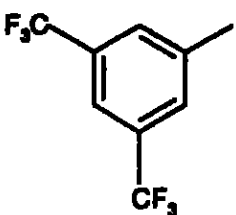
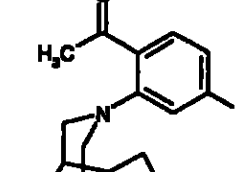
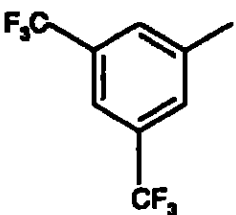
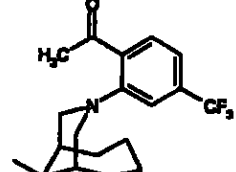
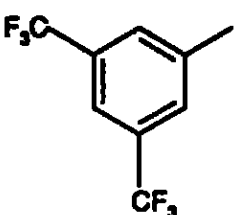
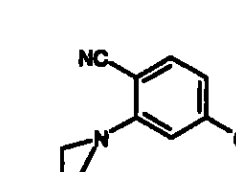
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
196			173.14, 167.61, 149.63, 142.55, 133.06, 132.70, 132.46, 132.37, 129.13, 127.26, 124.99, 124.20, 123.54, 60.42, 48.87, 40.38, 33.78, 32.27, 27.00
197			171.33, 141.88, 133.33, 133.06, 129.38, 127.69, 123.86, 62.30, 33.47, 31.79, 26.45
198			203.85, 171.03, 150.68, 141.52, 133.44, 133.17, 129.45, 128.13, 127.90, 119.82, 118.09, 61.87, 48.42, 33.89, 32.13, 31.92, 26.61
199			170.40, 154.09, 140.96, 138.32, 134.78, 133.31, 133.04, 132.76, 132.48, 129.06, 129.03, 127.61, 125.55, 123.38, 121.20, 117.12, 115.07, 112.97, 101.03, 55.60, 48.45, 33.07, 32.28, 26.09

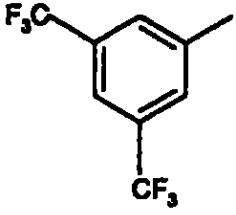
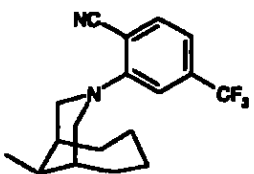
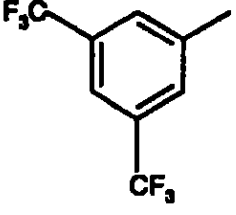
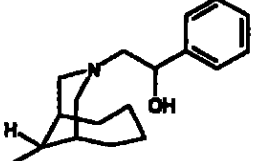
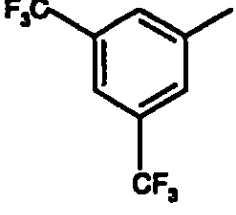
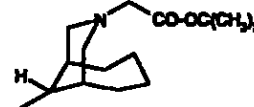
5

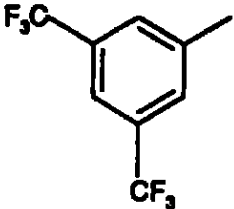
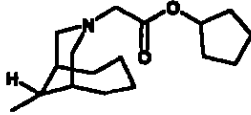
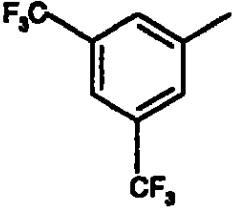
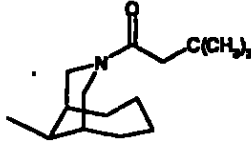
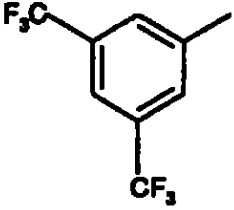
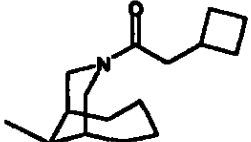
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
200			170.68, 155.72, 141.43, 136.12, 135.92, 133.49, 133.21, 132.93, 129.47, 127.98, 123.81, 121.63, 118.99, 118.97, 117.80, 116.45, 116.42, 109.19, 60.26, 48.41, 33.75, 32.02, 26.87
201			95-98°
202			170.44, 132.95, 132.68, 132.41, 132.13, 127.36, 126.23, 125.66, 124.07, 121.89, 119.71, 81.09, 62.52, 61.35, 50.29, 33.16, 28.43, 27.16

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
203			8.53 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.13 (bd, 2H), 2.98 (bs, 1H), 2.88 (bs, 1H), 2.67 (bs, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 10H), 1.40 (m, 2H)
204			173.01, 171.44, 142.73, 133.31, 133.03, 132.76, 132.49, 129.07, 129.05, 127.18, 127.15, 127.12, 126.11, 123.93, 121.76, 119.59, 54.84, 49.82, 48.82, 45.09, 33.42, 32.25, 30.38, 27.01, 26.24
205			173.15, 142.63, 132.91, 132.56, 132.22, 128.98, 127.10, 124.14, 121.42, 53.68, 49.63, 48.88, 33.08, 32.61, 32.28, 28.89, 26.96, 26.25, 19.02

~~133~~
134

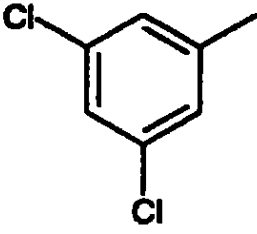
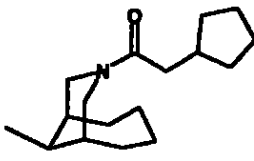
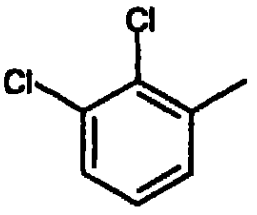
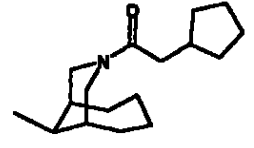
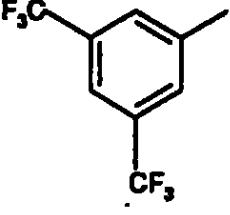
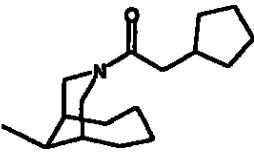
5

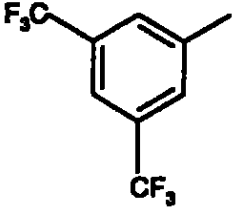
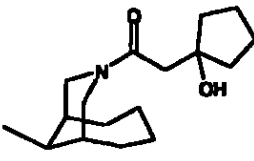
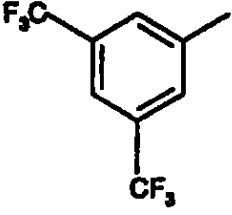
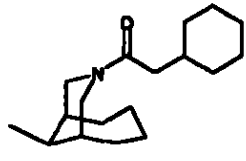
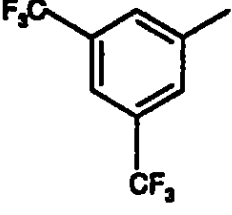
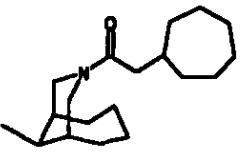
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
206			172.71, 171.25, 141.71, 136.26, 134.33, 127.18, 127.11, 53.92, 49.49, 49.15, 39.74, 36.96, 33.50, 33.18, 32.72, 32.32, 32.11, 26.99, 26.20, 25.34
207			172.45, 171.36, 138.44, 135.99, 135.85, 132.09, 130.50, 128.07, 53.80, 49.61, 49.18, 39.74, 36.89, 33.63, 33.24, 33.19, 32.08, 27.01, 26.32, 25.34
208			172.45, 171.36, 138.44, 135.99, 135.85, 132.09, 130.50, 128.07, 53.80, 49.61, 49.18, 39.74, 36.89, 33.63, 33.24, 33.19, 32.08, 27.01, 26.32, 25.34

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
209			172.78, 172.45, 142.56, 133.41, 133.07, 132.72, 132.38, 129.10, 127.25, 124.18, 121.48, 80.19, 53.68, 49.62, 48.74, 42.62, 33.21, 33.08, 32.26, 30.05, 27.02, 26.21, 24.28, 24.18
210			172.78, 171.30, 141.74, 133.38, 133.10, 129.37, 127.78, 123.83, 54.12, 49.46, 49.24, 41.21, 35.46, 33.82, 33.54, 33.23, 32.29, 32.01, 26.92, 26.54, 26.49, 26.12
211			173.83, 171.03, 141.51, 133.77, 133.42, 133.08, 132.73, 129.39, 127.91, 126.77, 124.06, 121.34, 118.82, 54.21, 49.48, 49.22, 41.58, 37.19, 35.15, 35.08, 33.48, 33.13, 32.19, 31.93, 28.533, 26.89, 26.51, 26.44, 26.07

135
136

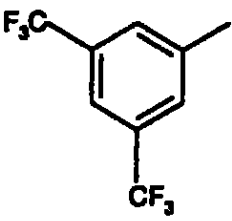
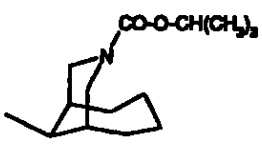
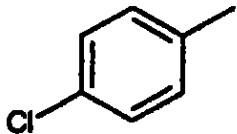
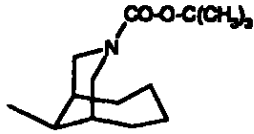
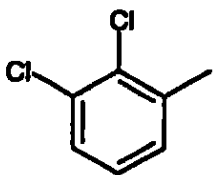
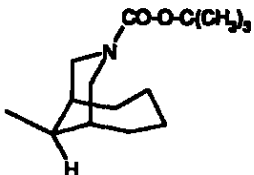
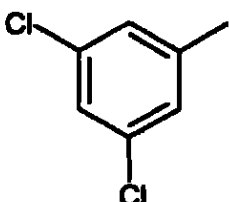
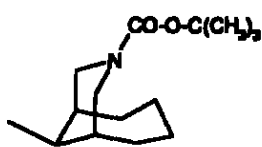
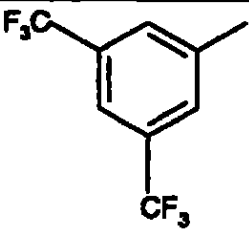
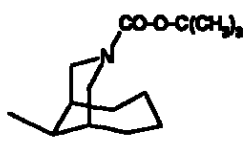
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
212			171.16, 155.61, 141.55, 133.42, 133.14, 129.39, 127.87, 123.81, 69.31, 49.48, 33.34, 32.03, 26.60, 22.61
213			130.45, 130.21, 129.74, 129.65, 80.35, 49.41, 32.09, 28.86 mezcla
214			171.46, 155.14, 138.41, 135.99, 135.85, 132.10, 130.49, 128.07, 80.40, 49.65, 33.28, 32.01, 28.86, 26.67
215			171.26, 155.28, 141.51, 136.30, 134.42, 127.21, 127.04, 80.69, 49.49, 33.21, 32.08, 28.86, 26.58
216		 Mezcla diaestereoisomérica	Mezcla diaestereoisomérica de compuestos del Ejemplo 217 y Ejemplo 218

136
137

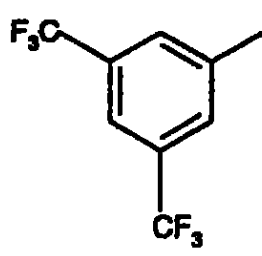
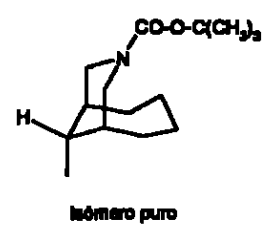
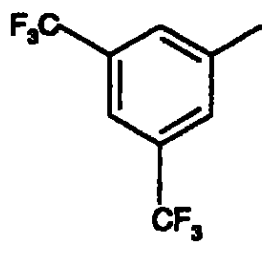
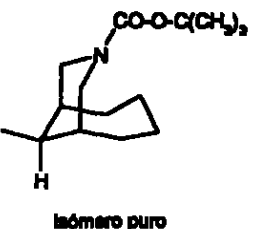
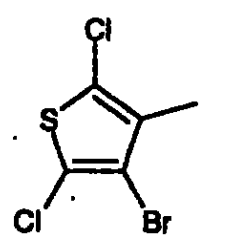
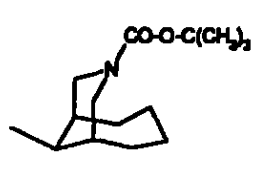
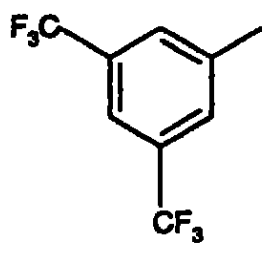
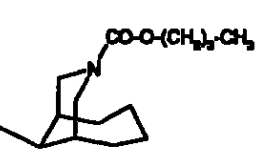
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
217		 isómero puro	170.84, 154.71, 141.06, 133.27, 132.99, 132.99, 132.72, 132.44, 129.03, 129.00, 127.54, 127.52, 123.39, 121.22, 80.07, 49.04, 32.83, 31.66, 28.45, 26.15
218		 isómero puro	173.68, 155.62, 141.76, 133.75, 133.41, 133.07, 132.72, 129.26, 127.89, 124.09, 121.37, 80.23, 61.00, 44.81, 34.22, 33.21, 28.93, 28.89, 26.82
219			173.79, 155.30, 80.49, 45.50, 44.28, 37.87, 30.93, 30.63, 28.90, 28.83, 27.82, 13.83
220			171.37, 156.23, 141.64, 133.68, 133.41, 133.13, 132.85, 129.34, 127.83, 123.81, 121.64, 85.96, 51.73, 49.44, 33.21, 32.11, 31.48, 26.61, 19.53, 14.03

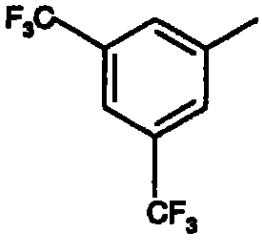
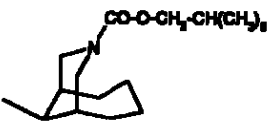
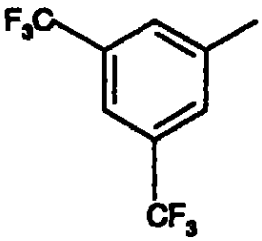
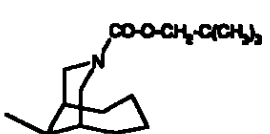
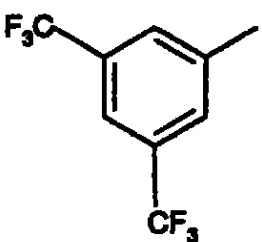
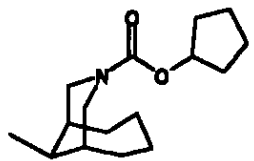
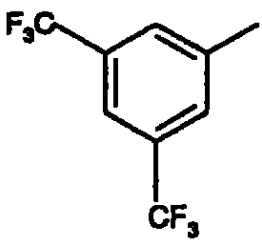
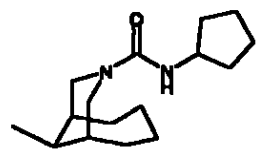
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
221			171.50, 156.20, 141.72, 133.68, 133.40, 133.13, 132.85, 129.33, 127.79, 123.82, 121.65, 119.47, 72.28, 49.47, 33.23, 32.12, 28.41, 26.62, 19.41
222			171.10, 156.11, 141.55, 133.71, 133.44, 133.16, 132.88, 129.41, 127.88, 123.81, 121.63, 75.56, 49.40, 33.25, 32.12, 31.88, 26.87, 26.63
223			171.26, 155.81, 141.52, 133.76, 133.41, 133.07, 132.72, 129.40, 127.87, 124.06, 121.35, 118.63, 51.20, 49.41, 33.29, 32.08, 26.60, 23.96
224			173.17, 157.69, 142.62, 133.03, 132.69, 129.06, 127.21, 124.20, 121.48, 53.07, 51.98, 49.66, 34.01, 33.20, 33.12, 32.49, 26.63, 24.03

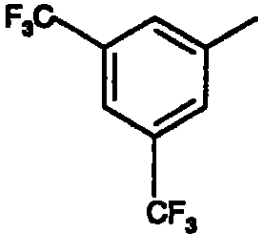
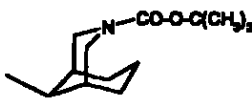
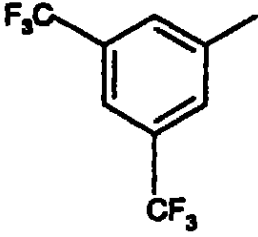
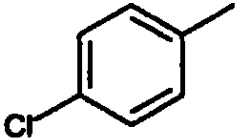
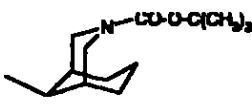
5

10

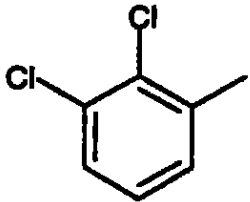
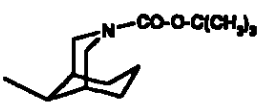
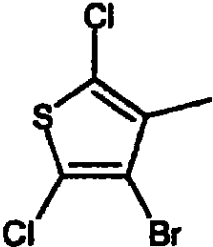
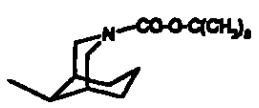
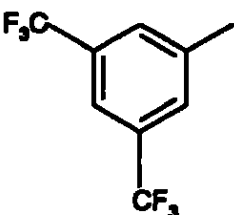
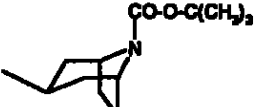
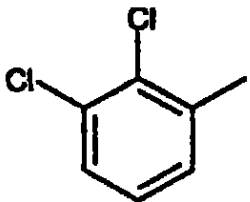
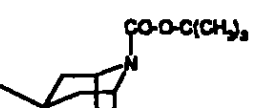
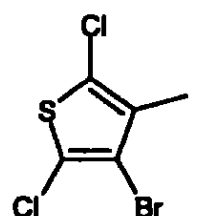
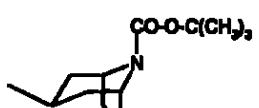
15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
225		 Mezcla diastereoisomérica	171.86, 171.29, 155.31, 155.12, 141.65, 133.43, 133.08, 129.35, 127.93, 124.07, 121.35, 80.49, 80.21, 47.63, 47.30, 28.87, 26.44, 19.90, 19.43
226		 Isómero puro de salatoquímica desconocida	155.48, 132.98, 132.64, 132.30, 131.96, 127.76, 127.13, 125.79, 124.41, 121.70, 118.98, 79.63, 48.08, 45.69, 44.59, 40.33, 40.12, 32.82, 32.70, 30.55, 30.40, 28.88, 20.16
227			171.68, 171.14, 155.27, 155.10, 141.23, 137.28, 130.35, 130.26, 129.78, 129.73, 80.38, 80.10, 47.58, 47.24, 28.89, 26.44, 19.94, 19.47mezcla

~~131~~
140

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
228			171.78, 171.30, 136.09, 136.04, 131.99, 131.91, 128.12, 80.34, 80.03, 47.73, 47.38, 28.89, 26.38, 19.46
229			172.12, 171.64, 155.11, 131.24, 108.50, 80.42, 80.13, 50.94, 47.81, 47.43, 30.43, 28.90, 26.49, 19.95, 19.49
230			171.96, 153.20, 141.06, 133.03, 132.69, 128.99, 127.59, 80.04, 36.97, 28.45
231			174.00, 153.35, 139.11, 135.50, 135.37, 131.59, 130.46, 127.77, 79.63, 40.66, 40.45, 40.24, 40.04, 36.49, 32.90, 28.81
232			172.19, 153.03, 137.04, 130.71, 125.99, 108.01, 79.83, 36.68, 32.67, 28.48

140
141

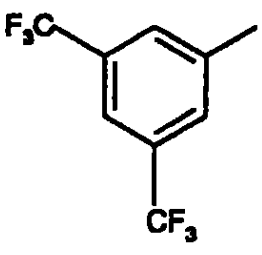
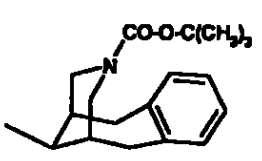
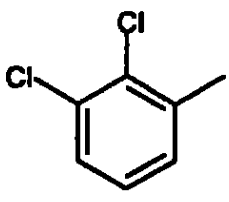
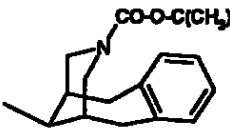
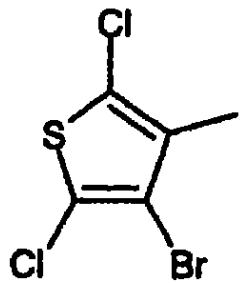
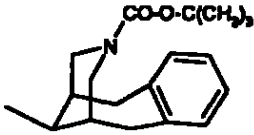
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
233			170.84, 155.33, 141.38, 138.52, 133.61, 133.26, 132.92, 132.57, 129.61, 129.42, 127.87, 126.98, 124.13, 121.41, 118.69, 80.37, 50.56, 49.24, 48.24, 35.17, 31.36, 31.05, 28.66
234			171.09, 154.50, 138.81, 138.36, 136.07, 135.96, 132.06, 130.53, 129.88, 128.35, 128.07, 127.09, 126.94, 79.87, 50.88, 48.44, 47.60, 36.29, 31.26, 30.97, 28.61
235			171.49, 154.44, 138.78, 138.65, 137.68, 131.04, 129.90, 129.38, 127.09, 126.90, 126.33, 108.55, 79.87, 50.95, 48.37, 47.51, 36.45, 31.20, 30.82, 28.61

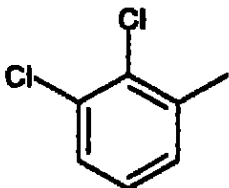
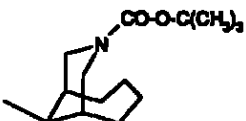
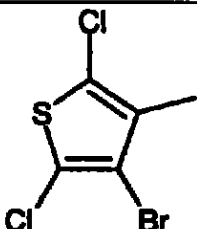
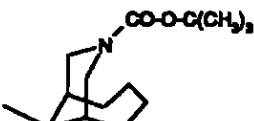
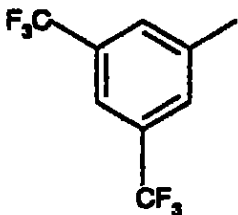
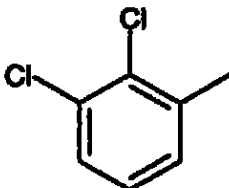
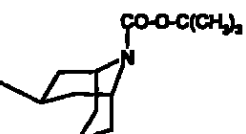
5

10

15

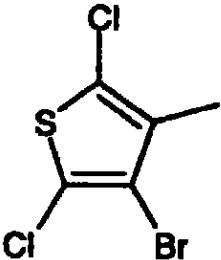
20

25

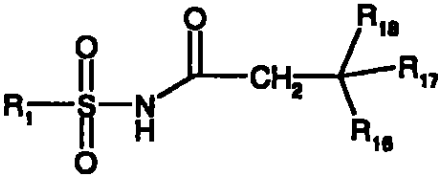
Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
236			173.58, 171.44, 155.58, 155.21, 138.38, 136.03, 136.00, 135.85, 132.09, 131.85, 130.47, 128.11, 128.08, 80.54, 80.23, 49.60, 44.82, 33.17, 32.01, 28.89, 28.86, 26.83
237			171.57, 155.09, 50.39, 49.69, 33.15, 32.01, 28.09
238			173.55, 155.37, 142.08, 133.28, 132.94, 129.23, 127.63, 124.13, 121.42, 80.83, 45.58, 44.58, 37.76, 30.86, 30.55, 29.39, 28.87, 27.50, 13.73
239			172.84, 154.11, 138.23, 136.07, 135.96, 131.90, 131.82, 130.46, 128.07, 80.03, 46.23, 44.69, 39.57, 31.81, 29.31, 28.88, 28.84, 20.37

142
143

5

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
240			173.14, 154.11, 137.49, 131.08, 126.35, 108.46, 80.83, 46.20, 44.66, 39.61, 31.90, 31.74, 29.34, 28.83, 28.86, 20.41

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula

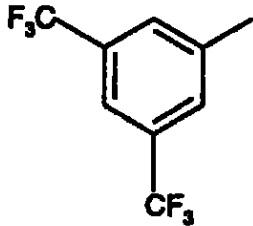
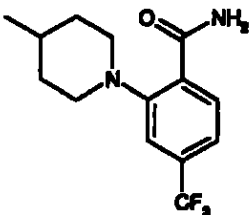
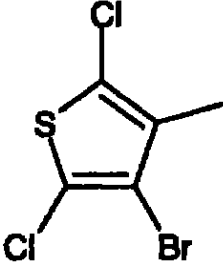
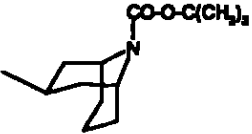
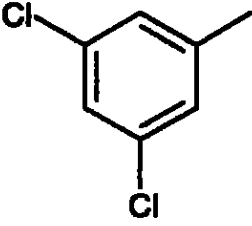
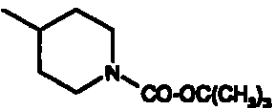


en donde R₁₆ es hidrógeno y R₁ y R₁₆ + R₁₇ son como se definen en
el CUADRO 4 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 0 y
R₁ es un grupo de la formula VII) que se obtuvieron. Si no se indica
de otra manera, en el CUADRO 4 los datos ¹³C-RMN y ¹HRMN se
determinan en CDCl₃.

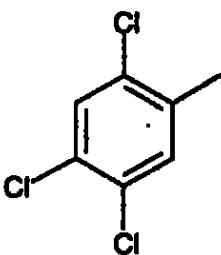
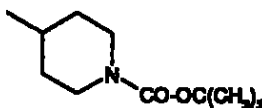
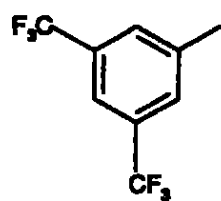
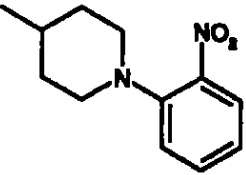
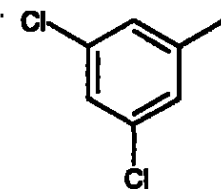
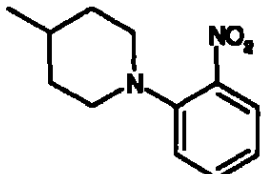
20

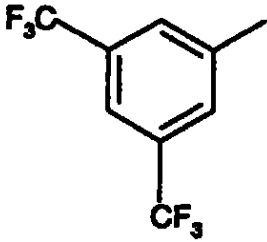
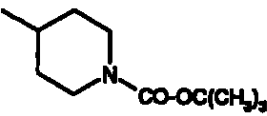
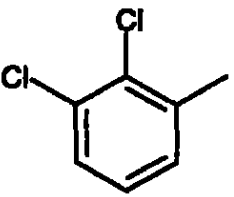
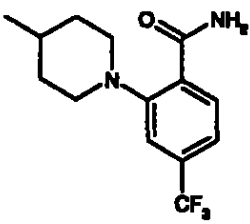
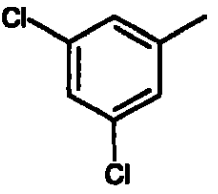
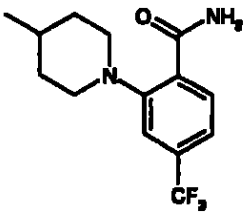
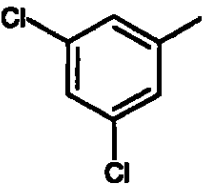
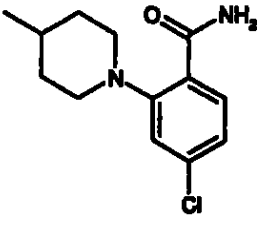
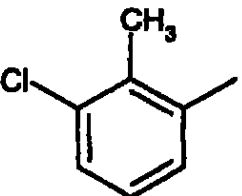
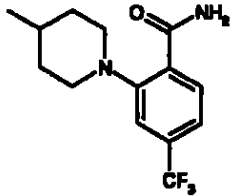
25

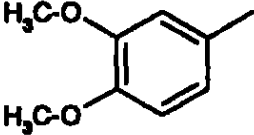
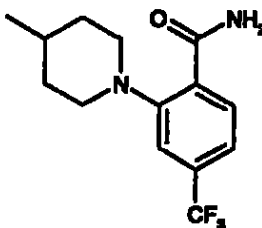
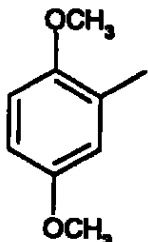
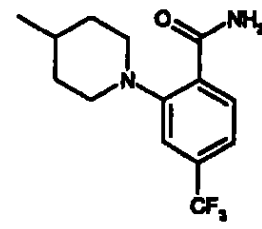
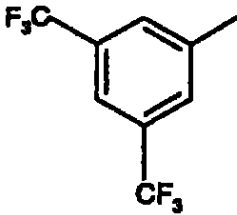
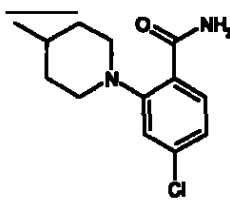
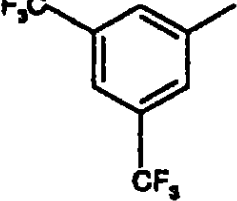
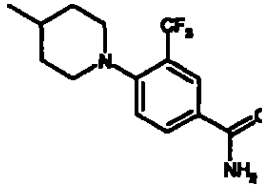
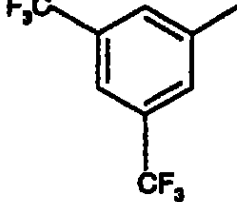
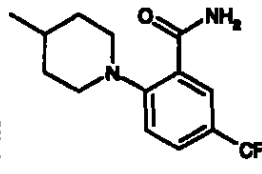
CUADRO 4

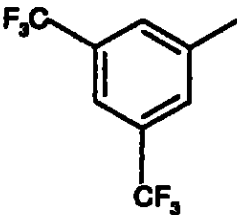
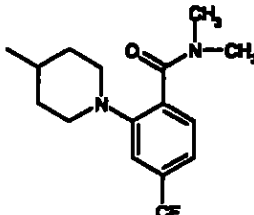
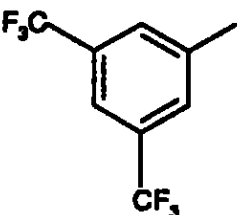
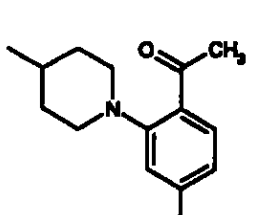
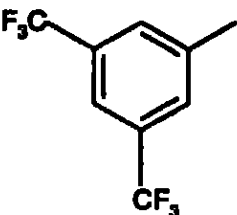
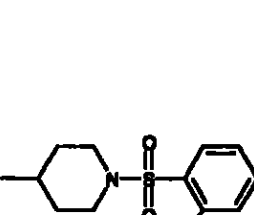
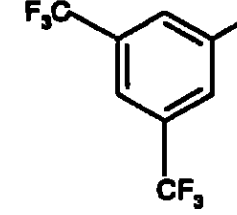
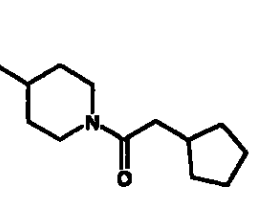
Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇ / R ₁₉	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
241			(DMSO-d ₆): δ = 1.25 (dq, 2H); 1.59 (d, 2H); 1.70 (m, 1H); 1.97 (d, 2H); 2.66 (t, 2H); 3.12 (d, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.29 (s, 2H).
242			170.39, 170.31, 155.44, 154.43, 131.45, 126.22, 108.68, 79.91, 79.80, 47.36, 45.93, 45.86, 45.67, 44.61, 42.52, 36.84, 36.46, 32.10, 31.95, 31.25, 30.90, 30.08, 29.29, 29.17, 28.92, 27.53, 20.44, 14.02
243			(DMSO-d ₆): 0.92 (m, 2H); 1.35 (s, 9H); 1.42 (m, 2H); 1.74 (m, 1H); 2.10 (d, 2H); 2.54-2.70 (m, 2H); 3.77-3.88 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.97 (t, 1H)

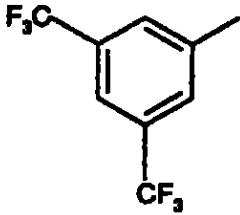
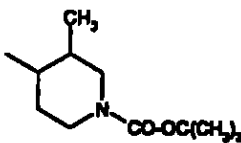
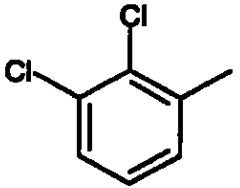
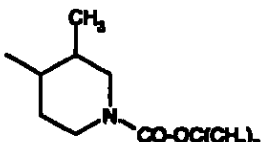
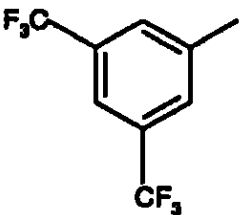
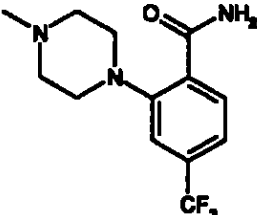
~~144~~
145

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
244			1.02-1.15 (m, 2H); 1.44 (s, 9H); 1.58-1.68 (m, 2H); 1.83-1.95 (m, 1H); 2.12-2.25 (m, 2H); 2.57-2.73 (m, 2H); 3.91-4.10 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 8.23 (s, 1H)
245			(DMSO-d ₆): 1.20 (dq, 2H); 1.51 (d, 2H); 1.73 (m, 1H); 2.20 (d, 2H); 2.70 (dt, 2H); 3.06 (d, 2H); 7.05 (t, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.41 (s, 2H); 8.53 (s, 1H)
246			(DMSO-d ₆): 1.09 (dq, 2H); 1.43 (d, 2H); 1.63 (m, 1H); 2.09 (d, 2H); 2.51 (t, 2H); 2.97 (d, 2H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.42 (ddd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.90 (t, 1H)

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
247			1.03-1.14 (m, 2H); 1.44 (s, 9H); 1.55-1.65 (m, 2H); 1.88-1.96 (m, 1H); 2.16-2.23 (m, 2H); 2.61-2.77 (m, 2H); 3.98-4.10 (m, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.50 (s, 2H)
248			247-251°
249			195-198°
250			149-152°
251			243-246°

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
252			179-183°
253			92-95°
254			81-83°
255			150-153°
256			174-178°

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
257			129-133°
258			93-96°
259			1.10 (q, 2H), 1.52-1.61 (m, 3H), 1.93 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 3.48 (d, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.05 (amplo d, 1H), 8.12 (amplo d, 1H), 9.29 (amplo s, 2H), 8.30 (amplo s, 1H)
260			98-101°

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
261			170.70, 170.43, 155.84, 155.24, 41.82, 141.76, 133.73, 133.38, 133.03, 132.69, 129.27, 127.80, 126.60, 124.08, 121.37, 80.47, 80.32, 43.61, 41.02, 39.59, 36.32, 32.34, 28.79, 16.68
262			170.77, 170.45, 155.71, 155.13, 138.41, 135.99, 135.93, 131.90, 131.87, 130.57, 130.54, 128.03, 80.16, 80.03, 43.61, 40.73, 39.54, 36.03, 35.82, 32.22, 31.56, 28.82, 26.66, 16.72, 11.66
263			160-165°

149
150

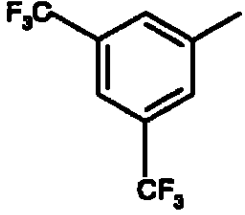
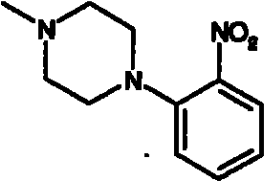
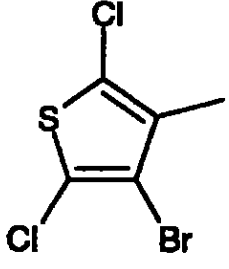
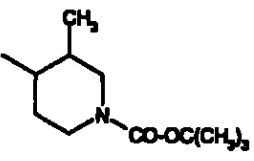
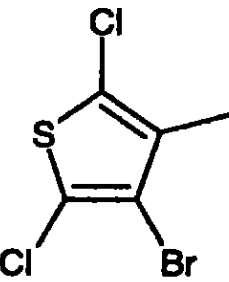
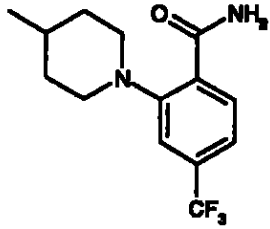
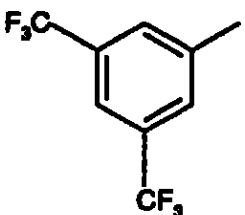
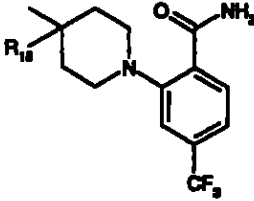
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
264			140-150°
265			170.88, 170.52, 155.65, 155.07, 137.33, 137.25, 131.35, 126.34, 108.63, 108.58, 80.11, 79.96, 40.78, 39.51, 36.04, 35.73, 32.25, 31.69, 28.83, 16.78
266			153-156°
267		 R ₁₈ = OH	(DMSO-d ₆): 1.42-1.65 (m, 4H), 2.85-3.05 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 5.72 (s, 1H, OH), 7.32 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.59 y 8.18 (2s, 2H, NH), 7.72 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (s, 2H)

~~150~~
151

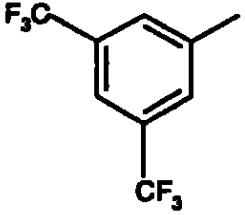
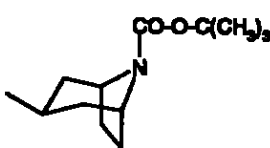
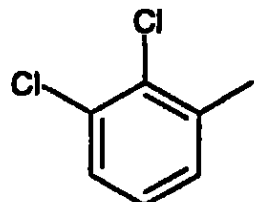
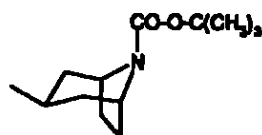
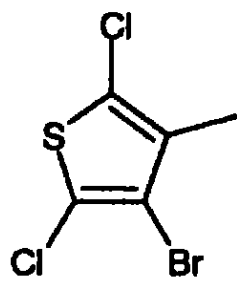
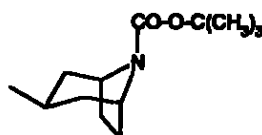
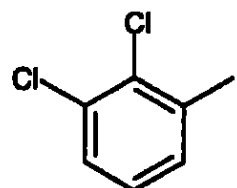
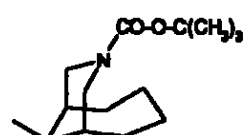
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
268			170.85, 170.22, 153.88, 142.03, 133.25, 132.91, 129.31, 127.60, 121.42, 80.45, 43.90, 43.58, 35.59, 28.92, 28.81, 28.18, 26.72, 25.67
269			170.22, 153.77, 138.56, 135.99, 138.88, 131.82, 130.62, 128.03, 127.96, 80.00, 44.08, 43.57, 28.94, 28.86, 26.25, 25.44
270			170.73, 170.55, 153.81, 137.00, 131.56, 108.75, 80.13, 44.04, 43.54, 28.97, 28.88, 28.26, 26.25, 25.40
271			170.46, 155.24, 138.35, 136.06, 135.99, 131.84, 130.54, 128.07, 79.90, 40.33, 39.46, 35.56, 31.25, 28.92, 26.67

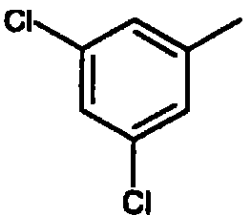
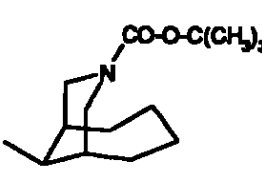
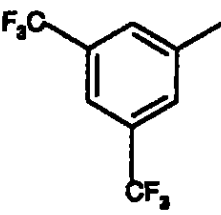
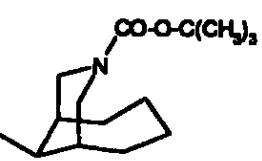
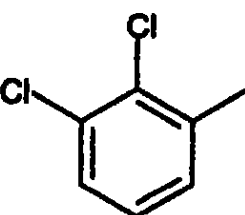
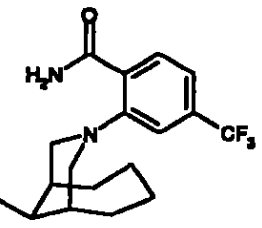
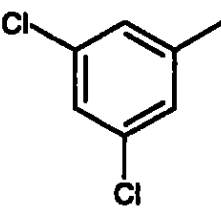
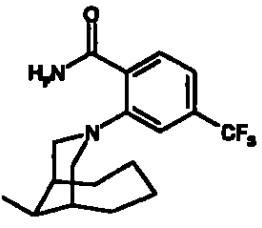
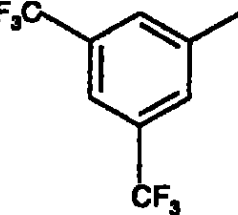
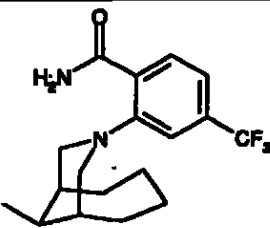
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
272			170.42, 155.35, 141.71, 136.36, 134.41, 127.09, 80.05, 40.34, 39.48, 35.60, 31.31, 28.92, 26.67
273			170.38, 155.51, 141.74, 133.47, 133.19, 129.28, 127.91, 123.81, 80.38, 46.00, 40.45, 39.53, 35.60, 31.36, 28.90, 26.60
274			(CDCl ₃ /DMSO-d ₆): 171.89, 170.37, 129.15, 135.54, 135.42, 131.74, 130.82, 130.56, 127.80, 116.87, 61.83, 39.27, 38.78, 36.13, 31.29, 26.91
275			170.41, 141.73, 136.35, 134.40, 131.01, 127.11, 62.23, 38.98, 38.86, 35.89, 31.06, 26.83
276			170.81, 141.77, 133.41, 133.06, 130.83, 129.27, 127.88, 62.07, 39.04, 35.97, 31.11, 26.84

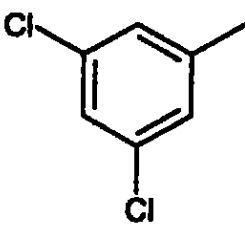
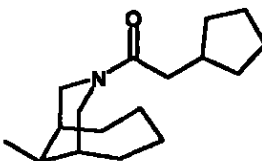
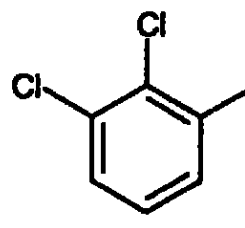
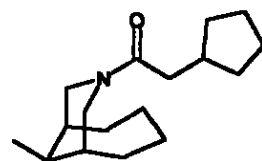
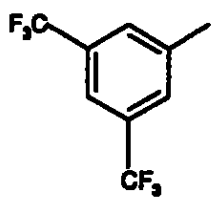
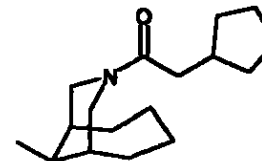
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
277			173.06, 170.82, 142.22, 136.26, 134.16, 127.05, 54.43, 49.85, 40.20, 39.81, 39.09, 37.17, 35.86, 35.64, 33.19, 31.58, 31.43, 26.97, 26.37, 25.37, 25.33
278			172.69, 170.42, 138.53, 135.97, 131.79, 130.56, 128.05, 54.27, 49.69, 40.18, 39.76, 39.14, 37.04, 35.66, 33.16, 31.44, 26.99, 26.36, 25.37, 25.33
279			173.27, 171.15, 142.24, 133.63, 133.28, 132.94, 132.59, 129.18, 127.60, 124.14, 121.42, 118.70, 54.45, 49.86, 40.19, 39.79, 39.02, 37.21, 35.89, 35.53, 33.13, 31.58, 31.33, 26.93, 26.33, 25.30, 25.25

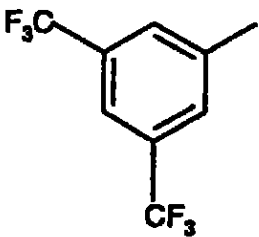
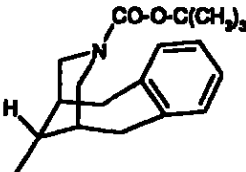
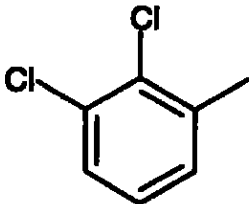
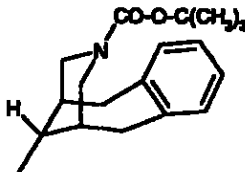
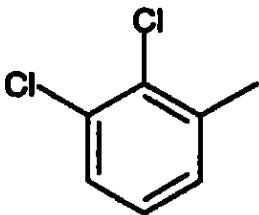
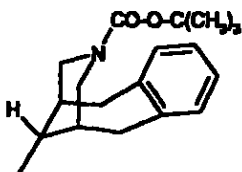
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
280		 <chem>CC1(C)C2(CCN(C2C1)c3ccccc3)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	171.84, 154.00, 142.66, 139.62, 139.35, 133.05, 132.71, 129.95, 129.40, 129.01, 127.27, 126.74, 126.46, 124.16, 79.03, 48.41, 7.62, 40.39, 38.63, 35.96, 33.16, 32.74, 30.00, 28.50
281		 <chem>CC1(C)C2(CCN(C2C1)c3ccccc3)C(=O)OC(C)(C)C</chem> isómero puro de estereoquímica desconocida	171.57, 154.08, 139.84, 139.53, 139.15, 135.59, 135.45, 131.75, 130.55, 129.98, 129.41, 127.84, 126.70, 126.45, 79.01, 48.47, 47.71, 40.18, 38.51, 36.04, 35.99, 33.13, 32.76, 30.04, 28.54
282		 <chem>CC1(C)C2(CCN(C2C1)c3ccccc3)C(=O)OC(C)(C)C</chem> isómero puro de estereoquímica desconocida	169.93, 155.06, 139.30, 139.00, 138.41, 136.03, 135.98, 131.83, 130.57, 129.80, 129.25, 128.09, 126.93, 79.70, 42.00, 41.11, 39.58, 32.81, 32.40, 28.64

154
153

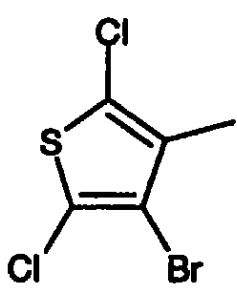
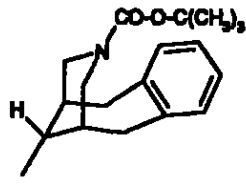
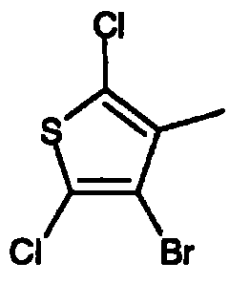
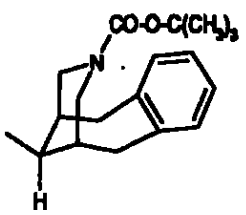
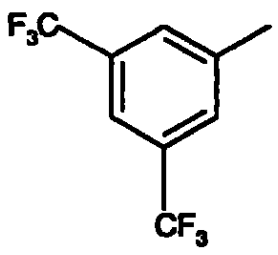
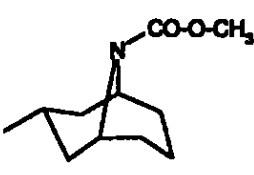
5

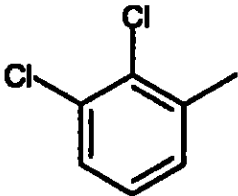
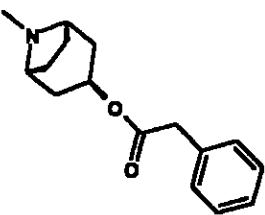
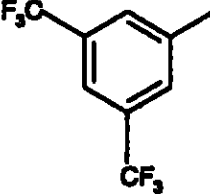
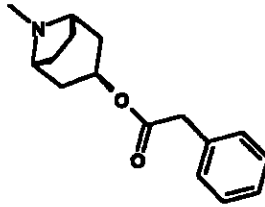
10

15

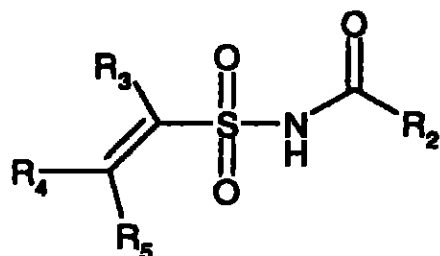
20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
283			171.17, 153.90, 139.116, 138.83, 136.06, 131.42, 129.54, 128.97, 126.33, 126.07, 125.43, 108.28, 79.03, 48.00, 47.22, 39.44, 38.08, 35.34, 35.32, 32.76, 32.19, 29.55, 27.99
284			170.09, 154.68, 138.96, 138.66, 138.71, 131.04, 129.42, 128.86, 126.58, 126.48, 125.87, 108.28, 79.38, 41.52, 41.09, 40.94, 40.71, 39.16, 32.38, 32.03, 28.24
285			170.76, 170.43, 155.94, 154.64, 142.05, 141.88, 132.96, 132.61, 129.27, 127.68, 126.83, 124.13, 121.39, 80.36, 80.29, 47.50, 46.12, 45.61, 44.94, 42.52, 36.93, 36.39, 32.14, 31.85, 31.13, 30.88, 30.08, 29.42, 29.29, 29.23, 27.81, 20.29, 13.87 mezcla

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
286			239-240°
287			85-90°

Análogamente como los métodos descritos en los PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R₂, R₃ y R₄ + R₅ son como se definen en el CUADRO 5 (compuestos de la fórmula I, en donde m es 0, n es 0 y R₁ es un grupo de la fórmula II) se obtuvieron.

Si no se indica de otra manera, en el CUADRO 5 los datos ¹³C-RMN y ¹H-RMN se determinan en CDCl₃.

156
157

CUADRO 5

5

10

15

20

25

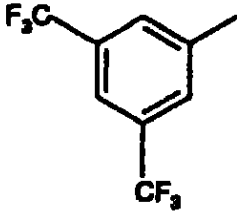
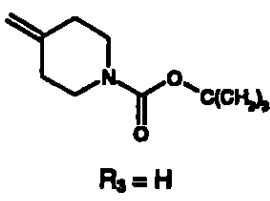
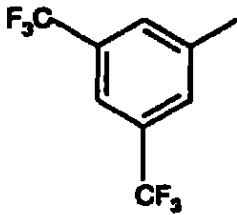
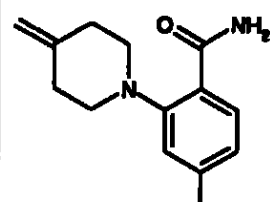
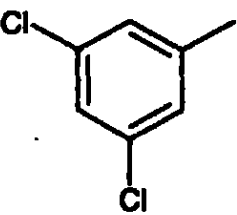
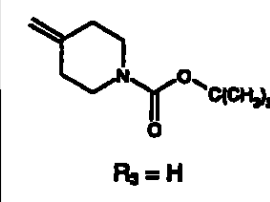
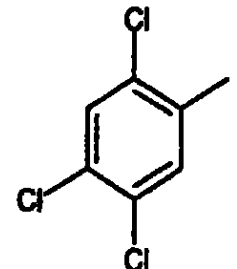
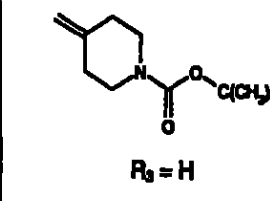
Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
288		 R ₃ = F	158.34, 157.98, 154.94, 144.81, 141.33, 137.70, 133.48, 133.13, 129.59, 128.15, 124.08, 121.36, 80.53, 50.60, 49.55, 49.33, 33.51, 32.01, 31.94, 31.39, 28.85
289		 R ₃ = CN	153.65, 116.14, 109.03, 80.82, 28.77
290		 R ₃ = F	171.96, 158.46, 158.09, 145.82, 145.72, 139.92, 137.48, 131.21, 126.25, 108.85, 78.20, 49.55, 42.06, 41.65, 40.65, 38.38, 38.08, 33.12, 33.03, 32.36, 32.34, 31.13, 30.38, 30.02
291		 R ₃ = H	1.44 (s, 9H); 2.25 (t, 2H); 2.41 (s, 3H); 2.58 (s, 3H); 2.85 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.48 (t, 2H); 5.62 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.06 (amplio, 1H)

5

10

15

20

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
292		 R ₃ = H	(DMSO-d ₆) 1.25 (s, 9H); 2.02-2.08 (m, 2H); 2.58- 2.64 (m, 2H); 3.38-3.20 (m, 4H); 5.61 (m, 1H); 8.30 (s, 2H); 8.42 (s, 1H)
293		 R ₃ = H	(DMSO-d ₆): 2.40 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.62 y 8.07 (2s, 2H, NH), 7.66 (d, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.58 (s, 1H)
294		 R ₃ = H	1.46 (s, 9H); 2.26 (t, 2H); 2.90 (t, 2H); 3.41 (t, 2H); 3.47 (t, 2H); 5.76 (s, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.90 (d, 2H)
295		 R ₃ = H	1.44 (s, 9H); 2.28 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 5.62 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.18 (amplio, 1H); 8.35 (s, 1H)

25

158
159

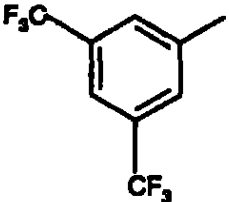
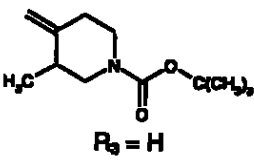
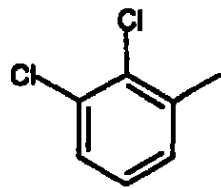
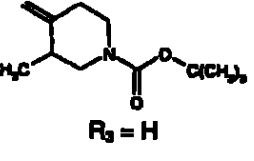
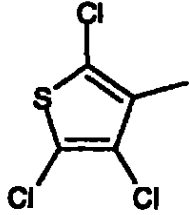
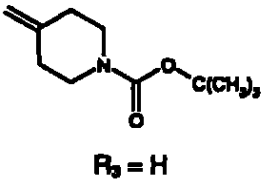
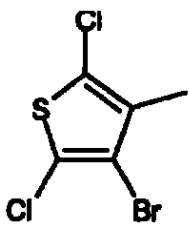
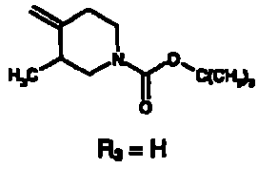
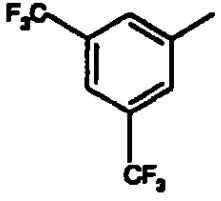
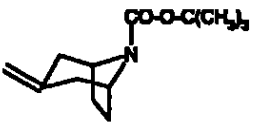
5

10

15

20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
296		 R ₃ = H	168.16, 163.00, 141.84, 133.36, 133.01, 129.40, 127.82, 121.40, 112.34, 80.55, 28.76
297		 R ₃ = H	167.39, 163.23, 155.07, 138.64, 135.94, 135.88, 131.72, 130.71, 127.99, 112.60, 80.45, 28.77
298		 R ₃ = H	169.84, 168.85, 154.55, 154.50, 134.83, 122.96, 121.40, 79.32, 43.86, 42.49, 28.24, 28.09
299		 R ₃ = H	167.43, 155.08, 131.89, 126.13, 108.82, 80.45, 39.78, 28.78
300		 R ₃ = H	162.46, 141.87, 133.34, 133.00, 129.37, 127.83, 121.40, 118.03, 80.40, 54.13, 30.08, 28.82

5

10

15

20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
301			153.69, 145.66, 143.194, 141.23, 135.04, 134.92, 133.82, 133.47, 133.13, 132.78, 129.57, 128.16, 126.78, 124.06, 121.34, 80.38, 52.97, 28.80
302			162.6, 161.2, 157.6, 141.04, 137.58, 130.31, 129.69, 118.37, 80.27, 33.4, 31.7, 29.8, 28.83
303			161.89, 138.63, 135.92, 131.71, 128.02, 118.17, 80.26, 30.08, 28.83
304			127.89, 28.78
305			153.69, 145.69, 143.35, 138.13, 136.14, 136.01, 134.35, 134.22, 131.92, 130.82, 128.02, 80.30, 55.01, 28.81

5

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
306		 R ₃ = H	136.80, 117.99, 80.31, 54.15, 30.08, 28.85
307		 R ₃ = F	145.74, 143.27, 134.69, 126.27, 108.73, 80.33, 53.53, 53.13, 28.82
308		 R ₃ = H	172.88, 163.03, 155.29, 141.98, 133.32, 132.98, 129.32, 127.75, 126.85, 124.14, 121.42, 118.71, 109.95, 80.75, 42.11, 28.88, 28.60
309		 R ₃ = H	171.98, 162.62, 138.27, 135.52, 135.46, 131.28, 130.34, 127.63, 109.60, 80.19, 51.18, 50.59, 50.29, 49.56, 41.62, 34.52, 34.36, 33.65, 33.48, 33.31, 28.48, 19.76

10

15

20

25

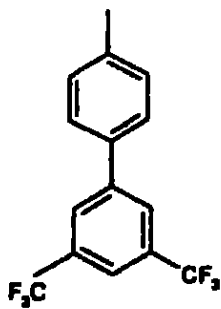
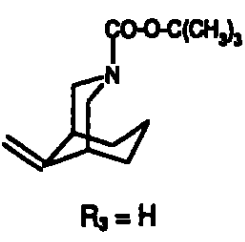
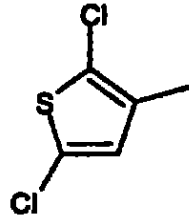
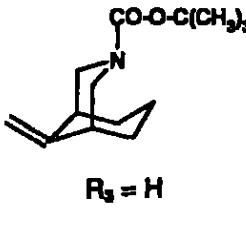
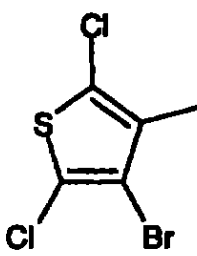
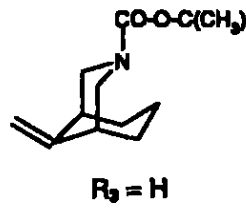
161
162

5

10

15

20

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
310		 R ₃ = H	(DMSO-d ₆): 12.11 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 8.02 (dt, J=1.7+8 Hz, 1H), 7.79 (t, J=8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.98-4.18 (m, 2H), 3.78 (br.s, 1H), 2.70-2.98 (m, 2H), 2.24 (br.s, 1H), 1.52-1.96 (m, 6H), 1.37 (s, 9H)
311		 R ₃ = H	172.41, 163.25, 155.17, 134.96, 132.34, 127.84, 109.97, 80.50, 51.60, 51.08, 50.74, 50.03, 42.07, 34.80, 34.11, 33.91, 30.07, 28.89, 20.20
312		 R ₃ = H	170.31, 164.59, 135.38, 132.50, 125.43, 110.85, 109.01, 80.05, 51.55, 51.00, 50.66, 49.95, 41.73, 34.64, 33.73, 33.56, 28.80, 20.16

25

5

10

15

20

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
313		 R ₃ = H	169.30, 163.66, 154.10, 133.70, 130.31, 122.51, 121.09, 109.85, 79.26, 50.61, 50.02, 49.68, 49.01, 40.74, 33.72, 32.70, 27.77, 19.17
314		 R ₃ = F	$\alpha_{D_{25}} = -4.1^\circ$ (rotación óptica) Isómero (+) puro de stereoquímica desconocida
315		 R ₃ = F	$\alpha_{D_{25}} = +7.9^\circ$ (rotación óptica) Isómero (-) puro de stereoquímica desconocida
316		 R ₃ = H	171.24, 170.90, 163.49, 150.58, 136.63, 134.44, 134.11, 131.78, 131.40, 130.94, 126.18, 125.23, 122.52, 119.73, 116.99, 111.22, 108.84, 59.63, 58.06, 42.49, 34.37, 34.28, 33.44, 19.45

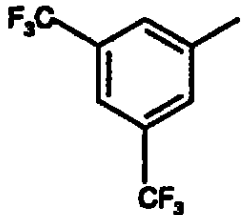
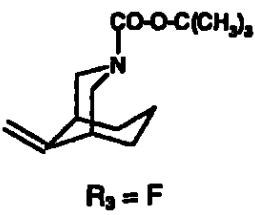
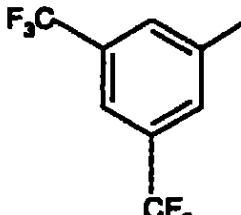
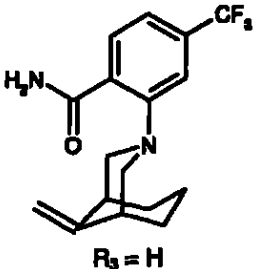
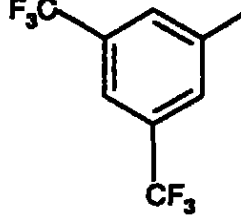
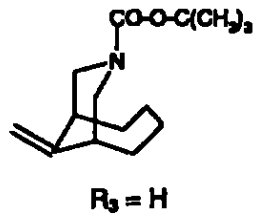
25

5

10

15

20

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
317		 R ₃ = F	144.81, 141.33, 137.70, 133.48, 133.13, 129.59, 128.15, 124.08, 121.36, 80.53, 50.60, 49.55, 49.33, 33.51, 32.01, 31.94, 31.39, 28.85, 19.85
318		 R ₃ = H	171.43, 163.10, 150.47, 142.01, 134.47, 133.36, 133.09, 131.31, 130.53, 129.32, 127.82, 123.88, 121.70, 117.16, 111.31, 59.57, 58.16, 42.39, 34.33, 34.26, 33.32, 19.39
319		 R ₃ = H	169.02, 141.94, 133.36, 133.02, 130.01, 128.69, 80.42, 44.05, 36.25, 29.37, 29.37, 28.88, 28.32

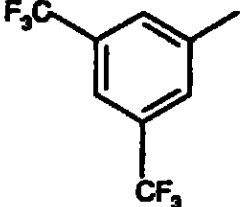
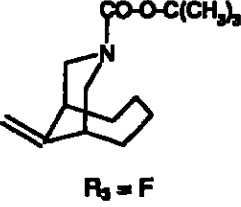
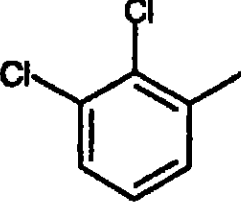
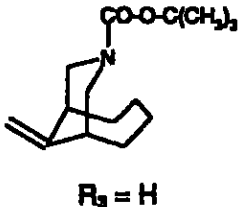
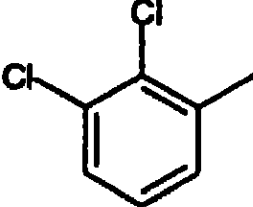
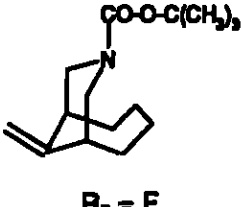
25

5

10

15

20

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
320		 R ₃ = F	157.93, 157.56, 155.27, 144.25, 141.33, 140.98, 140.88, 133.81, 133.47, 133.12, 132.78, 130.25, 130.04, 129.63, 129.51, 129.05, 128.87, 128.60, 128.30, 127.99, 126.79, 124.07, 121.36, 118.64, 80.65, 49.87, 33.80, 33.72, 33.63, 33.54, 33.20, 33.05, 29.54, 28.83, 28.30, 28.10
321		 R ₃ = H	167.91, 162.70, 155.31, 138.69, 135.94, 135.90, 135.77, 130.72, 128.77, 127.34, 80.39, 43.88, 36.17, 36.02, 29.57, 29.37, 28.89, 28.38, 28.16
322		 R ₃ = F	155.15, 141.89, 140.47, 140.38, 138.21, 136.13, 136.02, 131.87, 130.84, 128.06, 80.40, 33.69, 33.61, 33.06, 28.84, 28.64

25

165
166

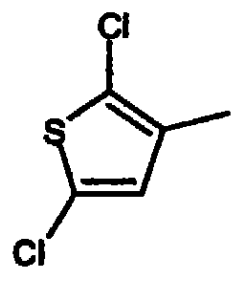
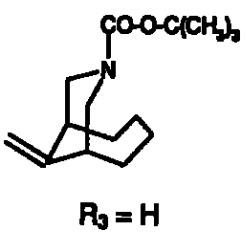
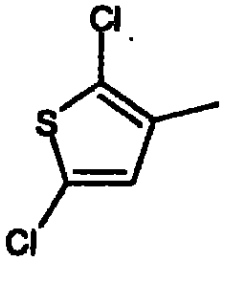
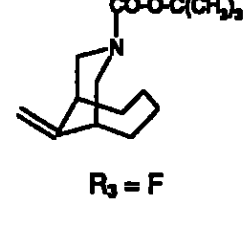
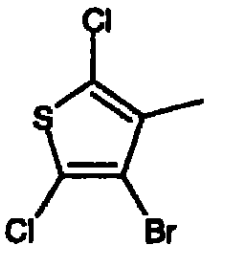
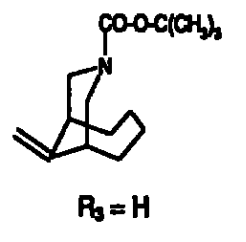
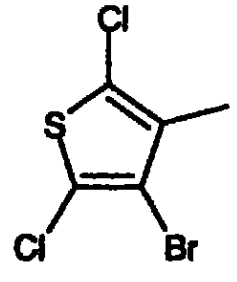
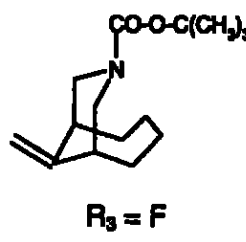
5

10

15

20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
323		 R ₃ = H	168.05, 162.89, 155.36, 134.99, 132.24, 127.87, 127.83, 116.30, 80.41, 53.80, 49.57, 43.96, 36.17, 30.07, 28.87, 26.73, 26.54
324		 R ₃ = F	155.15, 144.33, 141.86, 140.61, 140.51, 134.31, 133.1, 127.96, 127.85, 80.38, 33.71, 33.63, 33.11, 32.96, 28.86, 26.68
325		 R ₃ = H	168.30, 162.87, 155.31, 136.66, 131.80, 126.17, 108.77, 80.40, 43.97, 36.23, 36.11, 29.60, 29.38, 28.88, 28.36, 28.14
326		 R ₃ = F	157.93, 157.57, 155.18, 144.29, 141.82, 140.73, 140.64, 131.16, 126.25, 108.73, 80.43, 33.82, 33.73, 33.57, 33.09, 32

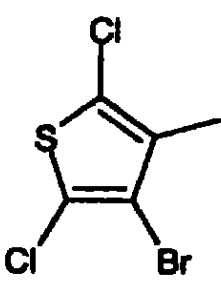
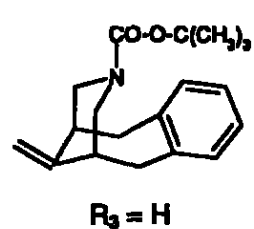
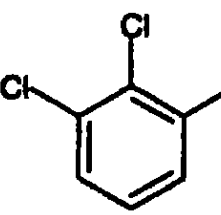
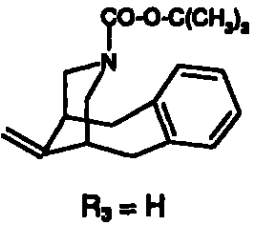
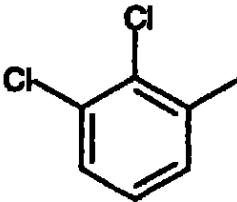
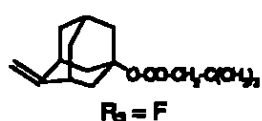
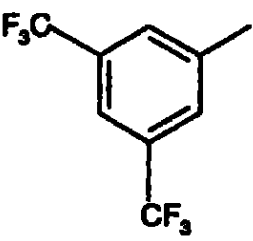
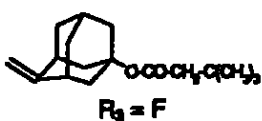
5

10

15

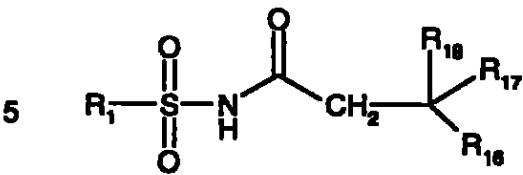
20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
327		 R ₃ = H	163.98, 129.19, 128.90, 126.74, 126.40, 114.47, 79.43, 42.71, 42.50, 38.31, 33.72, 33.50, 29.53, 28.17, 22.54
328		 R ₃ = H	162.79, 138.58, 135.83, 131.66, 129.12, 127.98, 127.68, 127.37, 115.07, 80.37, 43.22, 37.65, 36.81, 28.71
329		 R ₃ = F	172.04, 158.62, 158.25, 145.09, 145.00, 140.10, 138.36, 137.65, 135.96, 135.90, 130.79, 127.27, 78.30, 49.56, 42.02, 40.52, 38.18, 37.10, 33.08, 33.02, 32.33, 32.26, 31.11, 30.66, 30.37, 29.93, 29.71
330		 R ₃ = F	172.02, 158.27, 157.91, 141.29, 139.85, 137.41, 133.48, 133.14, 132.79, 130.34, 49.54, 32.25, 31.13, 30.33, 29.93

167
168

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R₁₈ es hidrógeno y R₁ y R₁₆ +

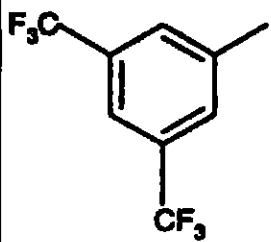
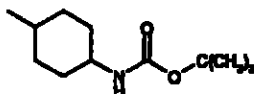
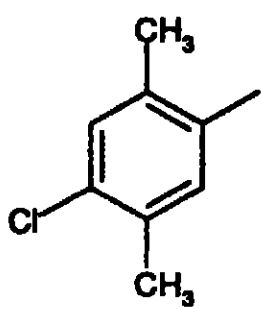
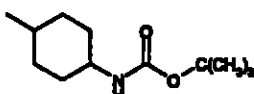
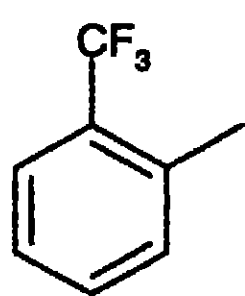
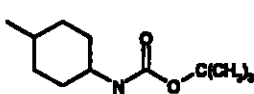
R₁₇ son como se define en el CUADRO 6 (compuestos de la formula I,
en donde m es 0, n es 1, y R₂ es un grupo de la formula VII) se
obtuvieron. Si no se indica lo contrario, los datos ¹³C-RMN y ¹HRMN

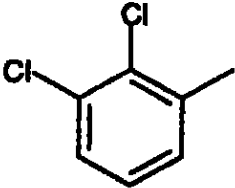
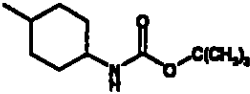
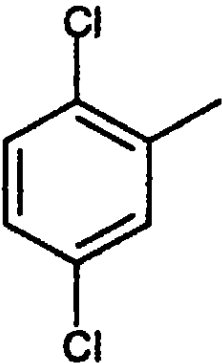
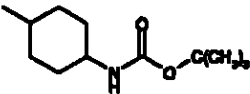
10 en el CUADRO 6 se determinan en DMSO-d₆.

CUADRO 6

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
15 331			93-96°
20 332			0.93 (q, 2H); 1.03 (q, 2H); 1.34 (s, 9H); 1.40-1.50 (m, 3H); 1.65 (d, 2H); 2.07 (d, 2H); 3.07 (m, 1H); 4.50 (amplio, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.52 (s, 2H)

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
333			1.12-1.28 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.40-1.70 (m, 6H); 1.83-1.94 (m, 1H); 2.21 (d, 2H); 3.62-3.76 (m, 1H); 4.60 (amplio, 1H); 5.33 (amplio, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.50 (s, 2H)
334			0.90 (q, 1H); 1.07 (q, 1H); 1.20-1.52 (m, 6H); 1.37/1.39 (s, 9H); 1.63-1.78 (m, 1H); 2.10/2.17 (d, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 3.10/3.40 (m, 1H); 7.15/7.21 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 12.18/12.22 (3, 1H)
335			0.88 (q, 2H); 1.05 (q, 2H); 1.18-1.54 (m, 6H); 1.36/1.37 (s, 9H); 1.63-1.78 (m, 1H); 2.12/2.18 (d, 2H); 3.10/3.40 (m, 1H); 6.63/6.70 (d, 1H); 7.88-8.04 (m, 3H); 8.30 (m, 1H); 12.36 (s, 1H)

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
336			0.88 (d, 1H); 1.07 (d, 1H); 1.18-1.53 (m, 6H); 1.36/1.38 (s, 9H); 1.64- 1.79 (m, 1H); 2.10/2.17 (d, 2H); 3.33-3.41 (m, 1H); 6.30 (amplo, 1H); 7.56 (dt, 1H); 7.91 (dd, 1H); 8.04 (dd, 1H); 12.3 (amplo, 1H)
337			0.90 (q, 1H); 1.08 (q, 1H); 1.20-1.30 (m, 2H); 1.30- 1.54 (m, 4H); 1.37/1.38 (s, 9H); 1.65-1.81 (m, 1H); 2.13/2.20 (d, 2H); 3.10/3.40 (m, 1H); 6.63/6.70 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.03 (s, 1H)

170

171

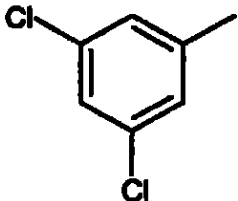
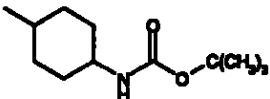
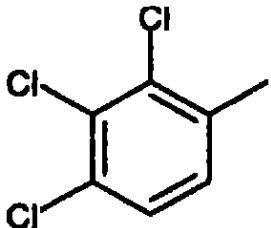
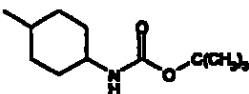
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
338			0.91 (q, 1H); 1.08 (q, 1H); 1.18-1.32 (m, 2H); 1.36 (s, 9H); 1.35-1.56 (m, 3H); 1.65-1.80 (m, 2H); 2.13/2.17 (d, 2H); 3.10/3.41 (m, 1H); 6.62- 6.73 (m, 1H); 7.85 (s, 2H); 8.06 (s, 1H); 12.0 (amplo, 1H)
339			1.12 (q, 1H); 1.27 (q, 1H); 1.30-1.50 (m, 2H); 1.56/1.57 (s, 9H); 1.60- 1.75 (m, 3H); 1.84-2.02 (m, 2H); 2.34/2.40 (d, 2H); 3.31/3.61 (m, 1H); 6.85/6.91 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 12.4 (amplo, 1H)

171
172

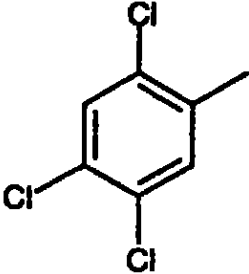
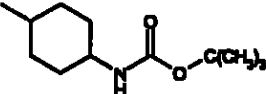
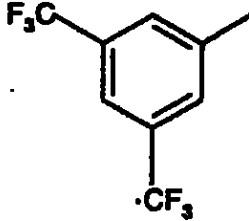
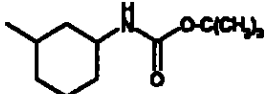
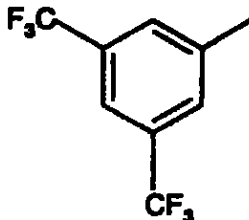
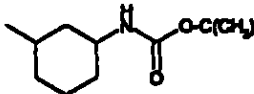
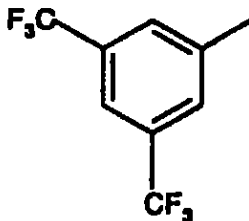
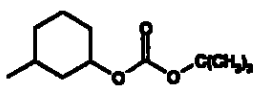
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
340			0.90 (q, 1H); 1.08 (q, 1H); 1.20-1.32 (m, 2H); 1.37/1.38 (s, 9H); 1.35-1.55 (m, 3H); 1.66-1.80 (m, 2H); 2.12/2.18 (d, 2H); 3.10/3.40 (m, 1H); 6.64/6.70 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 12.7 (amplio, 1H)
341		 Isómero 1 puro de estereoisómeros desconvueltos	(CDCl ₃): 170.84, 141.87, 133.31, 132.97, 132.62, 129.30, 127.73, 124.11, 121.39, 47.03, 44.35, 38.28, 35.32, 32.48, 30.38, 28.80
342		 Isómero 1 puro de estereoisómeros desconvueltos	(CDCl ₃): 170.90, 141.79, 133.32, 132.97, 129.31, 127.73, 124.10, 44.28, 35.90, 32.74, 28.78, 28.43, 26.43
343		 Isómero 1 puro de estereoisómeros desconvueltos	(CDCl ₃): 153.06, 132.95, 132.67, 128.63, 127.31, 123.40, 121.23, 82.06, 75.40, 43.47, 33.48, 31.03, 30.50, 27.78

172
173

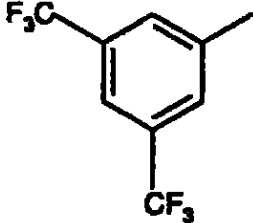
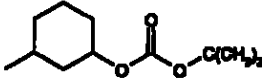
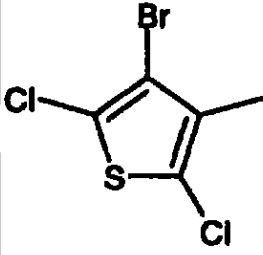
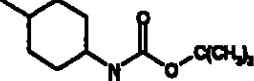
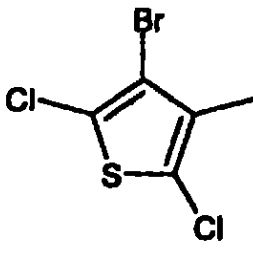
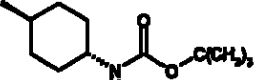
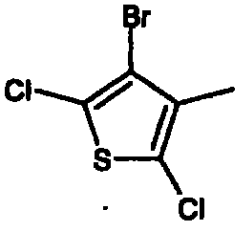
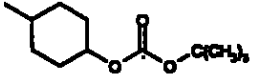
5

10

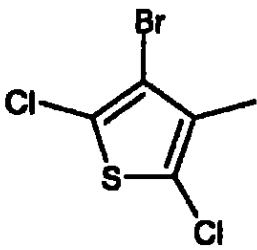
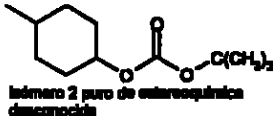
15

20

25

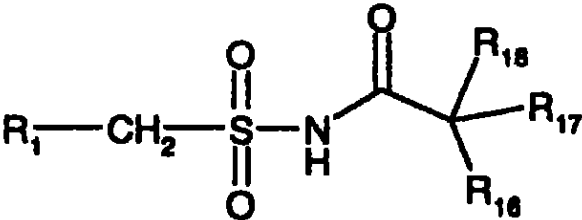
Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
344		 Isómero 2 puro de enantiómeros desconvueltos	(CDCl ₃): 169.97, 153.49, 141.64, 133.73, 133.45, 133.18, 132.90, 129.37, 127.94, 123.81, 121.64, 82.27, 72.32, 43.62, 33.61, 29.49, 28.24, 27.24
345		 Mezcla diastereoisomérica	0.95 (q, 1H); 1.11 (q, 1H); 1.22-1.36 (m, 2H); 1.38 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 3H); 1.68-1.87 (m, 2H); 2.15/2.21 (d, 2H); 3.13/3.44 (m, 1H); 6.73/6.68 (d, 1H); 12.8 (amplio, 1H)
346		 Isómero puro (trans)	0.97 (q, 2H), 1.15 (q, 2H), 1.55-1.68 (m, 3H), 1.77 (d, 2H), 2.18 (d, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 6.71 (d, 1H, NH)
347		 Isómero 1 puro de enantiómeros desconvueltos	(CDCl ₃): 170.55, 153.54, 137.42, 131.23, 126.33, 108.60, 82.22, 72.46, 72.40, 43.40, 33.39, 29.53, 28.31, 28.24, 27.28

5

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
348		 número 2 puro de estereoisómeros desconocidos	(CDCl ₃): 169.93, 153.01, 137.07, 130.76, 129.02, 128.22, 126.01, 125.29, 108.13, 81.96, 75.37, 42.90, 33.25, 31.09, 30.53, 27.80, 21.44

10 Análogamente como los métodos descritos en los
 PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
 partida apropiados, los compuestos de la fórmula

15

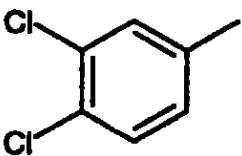
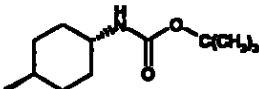
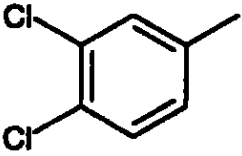
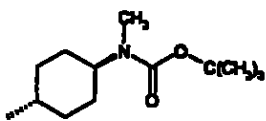
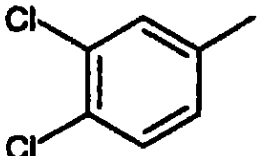
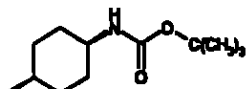


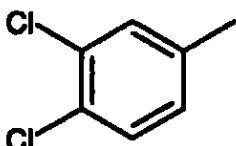
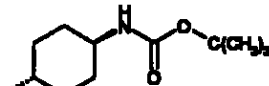
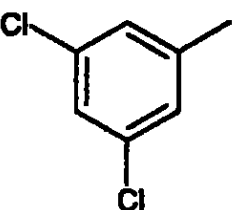
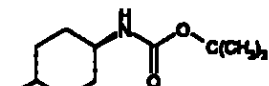
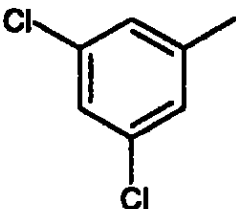
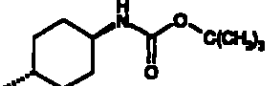
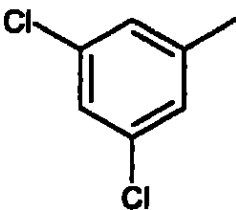
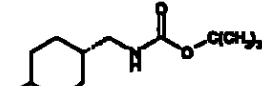
20

en donde R₁₈ es hidrógeno y R₁
 y R₁₈ + R₁₇ son como se define en el CUADRO 7 (compuestos de la
 formula I, en donde m es 1, n es 0, y R₁ es un grupo de formula VII)
 se obtienen. Si no se indica de otra manera en el CUADRO 7 los
 datos ¹³C-RMN y ¹HRMN se determinan en CDCl₃.

25

CUADRO 7

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN
349			p.f.=212-215°
350			(DMSO-d ₆): 11.52 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.4 + 2Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.72 (br.s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.06- 2.14 (m, 1H), 1.36-1.80 (m, 8H), 1.37 (s, 9H)
351			(DMSO-d ₆): 11.33 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H); 7.51 (d, J=2Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2 + 8.3Hz, 1H), 6.74 (br.d, J=6.6Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.43 (br.s, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 1.40-1.77 (m, 8H), 1.37 (s, 9H)

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN
352			p.f.: 211-215°
353			8.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.69 (br.s, 1H), 2.30 (br.s, 1H), 1.55-1.78 (br.m, 8H), 1.44 (s, 9H)
354			(DMSO-d ₆): 11.50 (s, 1H), 7.66 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.9 Hz, 2H), 6.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.10-3.20 (br.s, 1H), 2.05 (t, J=3.3+11.9 Hz, 1H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.00-1.14 (m, 2H)
355			(DMSO-d ₆): 11.49 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.76 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.73 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.08 (t, J=11.8 Hz, 1H), 1.63-1.73 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.22-1.35 (m, 2H), 0.73-0.86 (m, 2H)

5

10

15

20

25

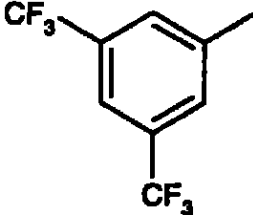
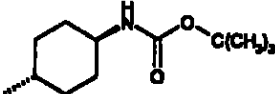
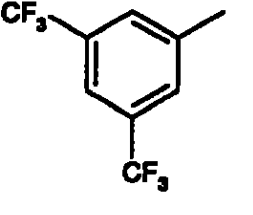
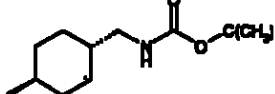
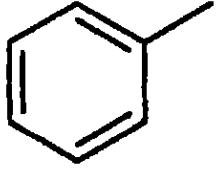
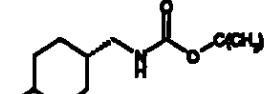
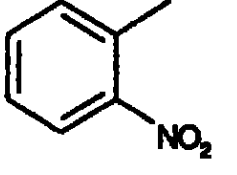
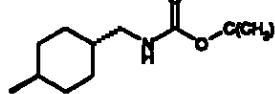
5

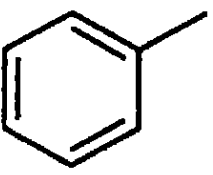
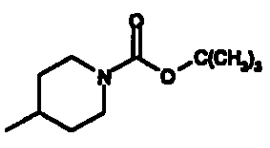
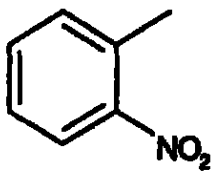
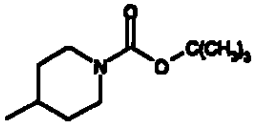
10

15

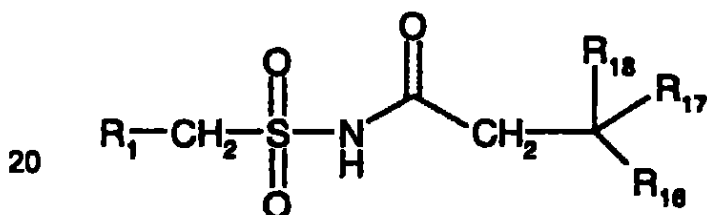
20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN
356			(DMSO-d ₆) 11.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 6.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 2.04 (tt, J=3.2 + 8.6 Hz), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.26- 1.35 (m, 2H), 0.98-1.11 (m, 2H)
357			204-207°
358			0.93 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 1.23- 1.62 (m, 3H); 1.78-2.14 (m, 5H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 4.64 (s, 2H); 7.26-7.40 (m, 5H); 7.58 (s, 1H)
359			0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.52-2.20 (m, 8H); 2.99 (t, 2H); 4.59 (amplio, 1H); 5.24 (s, 2H); 7.40-7.65 (m, 3H); 8.01 (d, 1H); 8.14 (s, 1H)

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN
360			1.42 (s, 9H); 1.40-1.78 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.92 (t, 2H); 4.06 (d, 2H); 4.68 (s, 2H); 7.30-7.40 (m, 5H); 7.75 (s, 1H)
361			1.44 (s, 9H); 1.45-1.90 (m, 4H); 2.33 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 5.22 (s, 2H); 7.42-7.70 (m, 3H); 7.92 (amplio, 1H); 8.03 (d, 1H)

15 Análogamente como los métodos descritos en los PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula

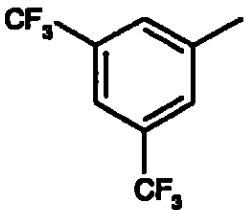
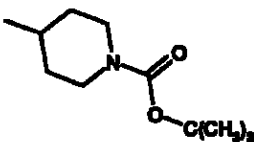


en donde R₁₈ es hidrógeno y

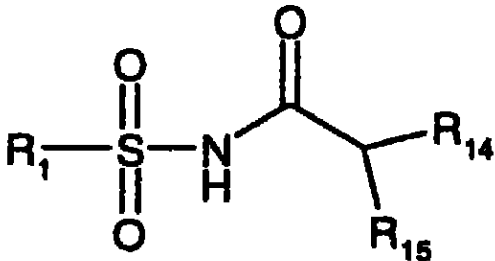
R₁ y R₁₆ + R₁₇ son como se define en el CUADRO 8 (compuestos de la fórmula I, en donde m es 1, n es 1, y R₂ es un grupo de fórmula VII) se obtuvieron.

178
179

CUADRO 8

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	¹ H-RMN
362			(DMSO-d6): 11.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.86 (d, J=12.7 Hz, 2H), 2.67 (br.s, 1H), 2.13 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.76-1.89 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.88-1.03 (m, 2H)

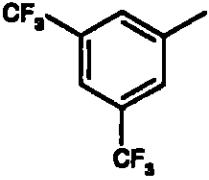
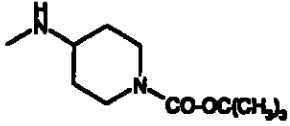
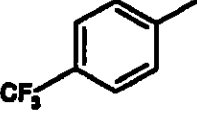
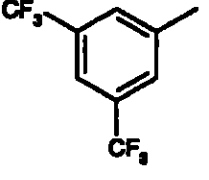
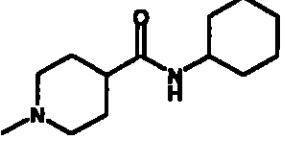
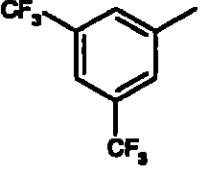
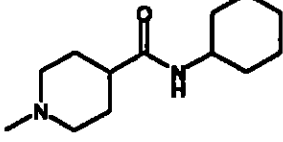
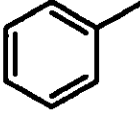
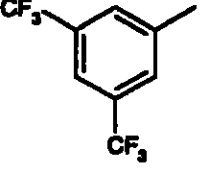
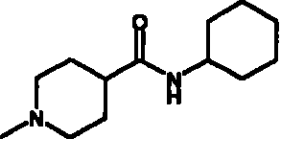
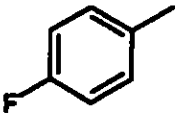
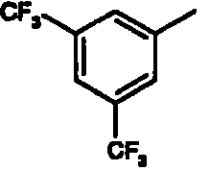
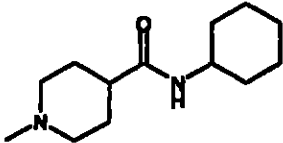
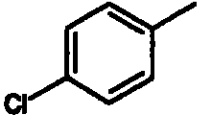
Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R₁, R₁₄ y R₁₅ son como se
define en el CUADRO 9 (compuestos de la formula I, en donde m es
0, n es 0, y R₁ es un grupo de formula VI) se obtuvieron. Si no se
indica de otra manera, los datos ¹³C-RMN y ¹HRMN datos en el
CUADRO 9 se determinan en DMSO-d₆.

139
180

CUADRO 9

Ej	R ₁₄	R ₁₅	R ₁	p.f./ ¹ HRMN
363				150-154°
364			CF ₃	171-175°
365				169-171°
366				140-145°
367				229-231° Racemato

5

10

15

20

25

780
181

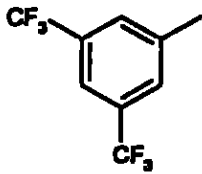
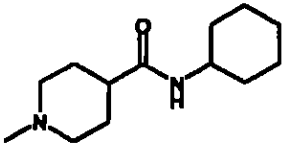
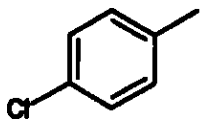
5

10

15

20

25

Ej	R ₁₄	R ₁₅	R ₁	p.f./ ¹ HRMN
368		 Ciclohexilamida del ácido 1-[(S)-1-(3,5- bis-trifluorom- etilfenil)-(4-cloro- bencensulfonilamin o)-2-oxo-etil]- piperidin-4- carboxílico		9.7 (s br NH), 8.19 (s, 1H), 8.0 (s, 2H), 7.73 (d, J=8 Hz, NH), 7.5 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.16 (m, 6H)

181
182

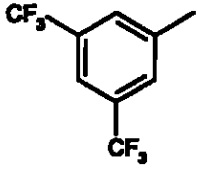
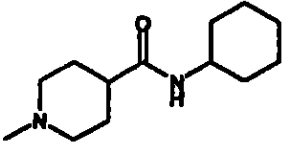
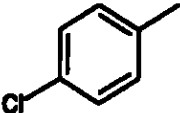
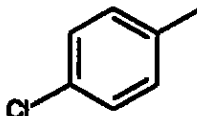
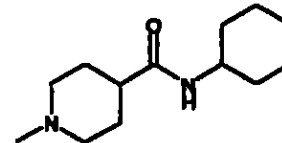
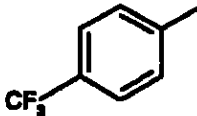
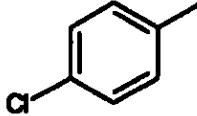
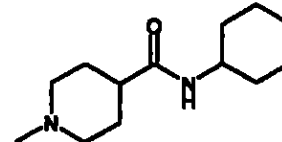
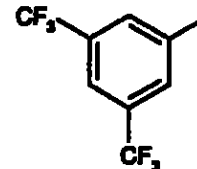
5

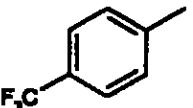
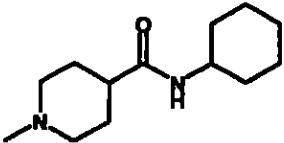
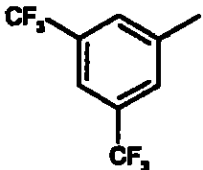
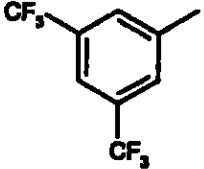
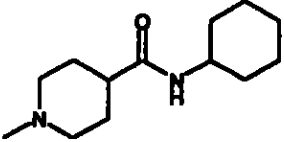
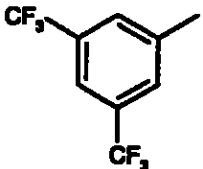
10

15

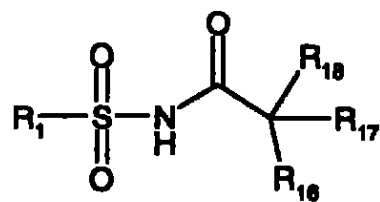
20

25

Ej	R ₁₄	R ₁₅	R ₁	p.f./ ¹ HRMN
369		 ciclohexilamida del ácido 1-[(R)-1-(3,5- Bis-trifluoro- metilfenil)-(4-cloro- bencensulfonilamin o)-2-oxo-etil]- piperidin-4- carboxílico		9.76 (s, br ,NH), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.73 (d, J=8 Hz, NH), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.16 (m, 6H)
370				250-254°
371				254-257°

Ej	R ₁₄	R ₁₅	R ₁	p.f./ ¹ HRMN
372				249-251°
373				7.89 (s, br, 3H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.53 (s, br, 1H), 3.85 (s, br, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.50 (s, br, 1H), 1.99 (s, br, 2H), 1.88 (s, br, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 1.16 (m, 3H)

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula



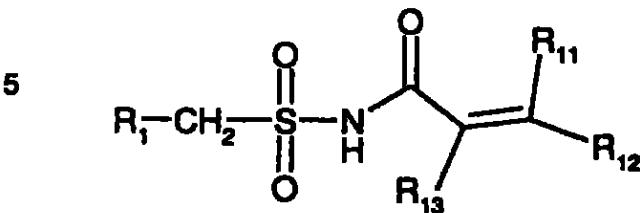
en donde R_1 , $R_{16} + R_{17}$ y R_{18} son como se define en el CUADRO 10 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 0, y R_2 es un grupo de formula VII) se obtienen.

CUADRO 10

Ej	R_{14}	R_{15}	R_1	p.f./ ¹ HRMN
10 374				175.20, 168.92, 152.57, 135.26, 134.93, 133.67, 133.33, 132.98, 132.83, 132.63, 129.88, 129.27, 127.71, 126.82, 125.06, 124.10, 122.35, 121.99, 121.38, 117.92, 59.79, 54.81, 43.10, 32.94, 28.94, 25.10
15 375				174.98, 155.00, 141.65, 133.42, 133.07, 129.25, 127.83, 121.33, 80.13, 59.57, 44.31, 44.10, 32.40, 28.77, 28.11, 25.45

184
185

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R₁₃, es hidrógeno y R₁ y
R₁₁ + R₁₂ son como se define en el CUADRO 11 (compuestos de la
formula I, en donde m es 1, n es 0, y R₂ es un grupo de formula V) se
10 obtienen.

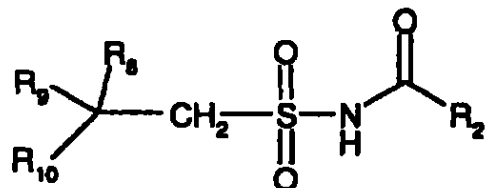
CUADRO 11

15

Ej	R ₁₁ + R ₁₂	R ₁	¹ HRMN
376			(CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.50 (br.s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.04-4.42 (m, 2H), 2.92-3.13 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 8H) 1.46 (s, 9)

20

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula



5 en donde R_8 , es hidrógeno o es como se define en el CUADRO 12 y R_2 y $R_9 + R_{10}$ son como se define en el CUADRO 12 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 1, y R_1 es un grupo de formula VII) se obtienen.

10

CUADRO 12

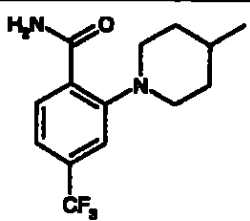
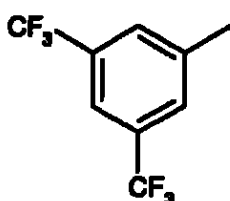
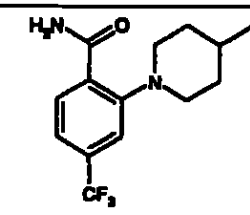
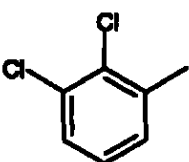
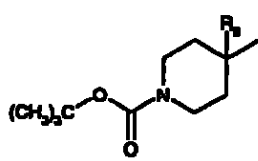
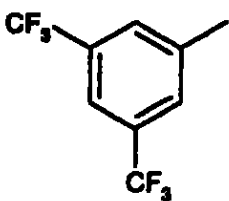
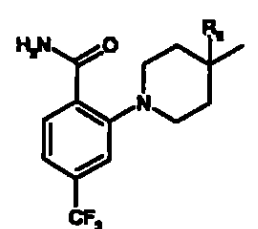
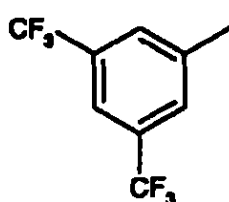
15

20

25

Ej	$R_9 + R_{10}$	R_2	p.f./ $^1\text{HRMN}$
377			(DMSO- d_6): 1.12 (dq, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.85 (dd, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.65-2.71 (m, 2H), 3.07 (d, 2H), 3.87 (amplio d, 2H) 7.29 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H)
378			(DMSO- d_6): 8.45 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 3.80 (br.d, J=12.5 Hz, 2H), 2.46 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.70 (br.s, 2H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.80 (br.d, J=13.3 Hz, 2H), 1.00-1.12 (m, 2H)

186
187

	Ej	R ₉ + R ₁₀	R ₂	p.f./ ¹ HRMN
5	379			268-273°
10	380			p.f.: 173-176°
15	381	 en donde R ₉ es OH		p.f.: 154-159°
20	382	 en donde R ₉ es OH		(DMSO-d ₆): 1.38 (s, 9H), 1.59 (d, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.05 (amplio, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.60 (amplio d, 2H), 4.91 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H), 8.46 (s, 2H)

187
188

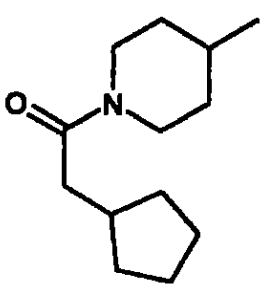
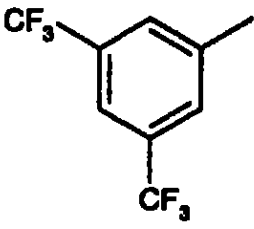
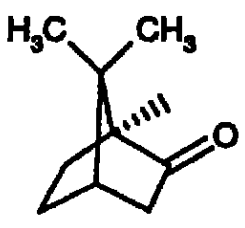
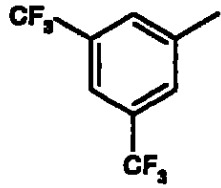
5

10

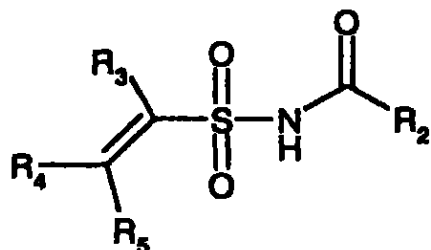
15

20

25

Ej	R ₉ + R ₁₀	R ₂	p.f./ ¹ HRMN
383			(CDCl ₃): 2 rotámeros, señales seleccionadas: 11.30 (br.s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 4.60 + 3.95 (2 x br.d, J = 13 Hz, 2 x 1H), 3.16 + 3.13 (2 x d, J=12 Hz, 2H), 2.63 (t, J=12 Hz, 1H)
384			(DMSO-d ₆): 0.78 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.26 y 3.47 (AB, 2H), 8.15 (amplio, 1H), 8.48 (amplio, 2H)

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula



5 en donde R_3 , es hidrógeno, y R_2 y $R_4 + R_5$ son como se define en el CUADRO 13 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 0, R_1 es un grupo de la formula II) y R_2 es (arilo (C_{6-18})), se obtienen.

10

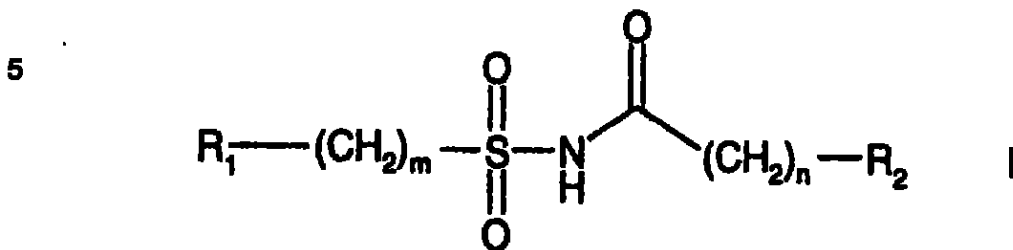
CUADRO 13

Ej	$R_4 + R_5$	R_2	1H -RMN
385			(DMSO- d_6): 1.42 (s, 9H), 2.33 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.44 (amplio, 4H), 6.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (s, 2H)
386			(DMSO- d_6): 2.40 (m, 2H), 2.93-3.10 (m, 6H), 6.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, NH), 8.48 (s, 2H)

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en donde

10 R_1 es haloalquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}) no sustituido, alqueno(C_{2-6}) sustituido por fenilo, no sustituido o sustituido por 1 hasta 5 sustituyentes

- tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (esto es, 1,2-dihidrobenzopirano) o arilo(C_{6-10}), en donde los sustituyentes son

15 seleccionados del grupo que consiste de

- halógeno, nitro, di-alquilamino(C_{1-4}), ciano, alquilo(C_{1-6}), haloalquilo(C_{1-4}), fenilcarbonilamino-alquilo(C_{1-4}) no sustituido, alcoxi(C_{1-4}), haloalcoxi(C_{1-4}), aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo(C_{1-4}), alquilcarbonilo(C_{1-4}), alcoxicarbonilo(C_{1-4}),

20 4), fenilo no sustituido, carboxilo, y fenilcarbonilamino-alquilo(C_{1-4}) sustituido por fenilo o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes fenilo son seleccionados del grupo que consiste de

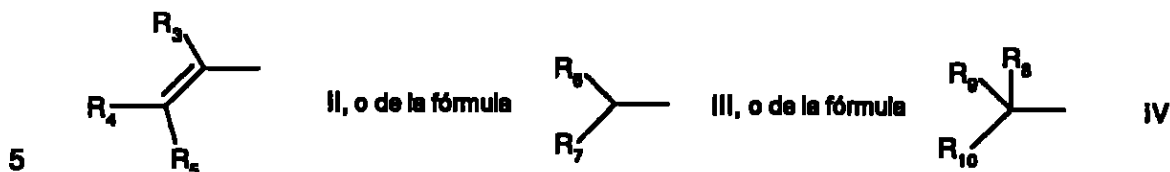
- halógeno, nitro, di-alquilamino(C_{1-4}), ciano, alquilo(C_{1-6}), haloalquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), haloalcoxi(C_{1-4}), aminocarbonilo,

25 di-alquilaminocarbonilo(C_{1-4}), alquilcarbonilo(C_{1-4}),

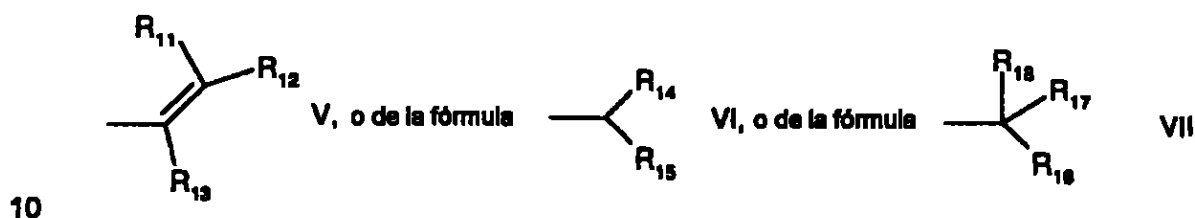
~~190~~
191

alcoxicarbonilo(C₁₋₄) y carboxilo, o

R₁ es un grupo de la fórmula



R₂ es un grupo de la fórmula



R₃ y R₁₃ independientemente de cada uno son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fenilo o fenoxi, al menos uno de

- R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- 15 - R₁₁ y R₁₂ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados, independientemente de cada uno son un sustituido
- sistema cicloalquilo de conexión,
- cicloalquilo(C₄₋₆),
- piperidina, tetrahidropiridina, o
- 20 - sistema heterocíclico de conexión,

en donde los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de

alcoxicarbonilamino(C₁₋₆),

alcoxicarbonil(C₁₋₆)(alquil(C₁₋₄))amino,

- 25 - alcoxicarbonil(C₁₋₆)(alquenil(C₂₋₄))amino,

cicloalquilcarbonilamino(C₃₋₈),

cicloalquilcarbonil(C₃₋₈)(alquil(C₁₋₄))amino,

cicloalquilcarbonil(C₃₋₈)(alquenil(C₂₋₄))amino,

alcoxicarbonilo(C₁₋₈),

- 5 fenil-alquilcarbonilo(C₁₋₄), en donde fenilo está no sustituido o sustituido y en donde los sustituyentes son como se definió arriba por fenilo sustituido,

fenilsulfonilo, en donde fenilo está no sustituido o sustituido y en donde los sustituyentes son como se definió arriba por fenilo

- 10 sustituido,

alquilo(C₄₋₈),

hidroxialquilo(C₁₋₄),

hidroxialquilo(C₁₋₄) sustituido por fenilo, en donde fenilo está no sustituido o sustituido y en donde los sustituyentes son como se

- 15 definió arriba por fenilo sustituido,

alcoxicarbonil(C₁₋₈)alquilo(C₁₋₄),

cicloalcoxicarbonil(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄),

alcoxicarbonilamino(C₁₋₈)alquilo(C₁₋₄),

cicloalquilcarbonilamino(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄),

- 20 fenilo o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes son como se definió arriba por fenilo sustituido,

heterociclilo que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo y 1 a 4 átomos heterogéneos seleccionados de N, O, S,

cicloalcoxicarbonilo(C₃₋₈),

- 25 cicloalquil(C₃₋₈)alquilcarbonilo(C₁₋₄), en donde cicloalquilo está no

substituido o substituido por hidroxí,

fenilcarbonilo, en donde fenilo está no substituido o substituido y en donde los substituyentes son como se definió arriba por fenilo substituido,

- 5 cicloalquilaminocarbonilo(C₃₋₈),
cicloalquil(C₃₋₈)(alquil(C₁₋₄))aminocarbonilo,
cicloalquil(C₃₋₈)(alquenil(C₂₋₄))aminocarbonilo, y
alcoxicarbonilo(C₁₋₈).

- R₃, R₆, R₁₃ y R₁₆ independientemente de cada uno son hidrógeno,
10 hidroxí, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fenilo o fenoxi,
YA SEA

R₈ o R₁₈, respectivamente, independientemente de cada uno son hidrógeno, hidroxí, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fenilo o fenoxi, y al menos uno de

- 15 - R₉ y R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
independientemente de cada uno tiene el significado de R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, como se definió arriba,

- 20 O

al menos uno de

- R₉ y R₁₀ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₁₆ y R₁₇ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados,
son cicloalquilo(C₃₋₈), y R₈ o R₁₈, respectivamente,

- 25 independientemente de cada uno son un substituido

- sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₆), piperidina substituida, tetrahidropiridina, o un sistema heterocíclico de conexión,

5 en donde los substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes,

R₈ y R₁₈ independientemente de cada uno son haloalquilo(C₁₋₆), arilo(C₆₋₁₀) no substituido o substituido, en donde los substituyentes arilo son como se definió arriba, o un substituido

10 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₆), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión,

en donde los substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, o

R₈ y R₁₈ independientemente de cada uno son amino substituido por un substituido

15 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₆), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión,

en donde los substituyentes son como se definió arriba para el grupo correspondiente,

R₇ y R₁₄ independientemente de cada uno son un substituido

20 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₆), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión, en donde los substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes,

25 o R₇ y R₁₄ independientemente de cada uno son amino substituido por un substituido

- sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₈), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión, en donde los sustituyentes son como se definió arriba para el grupo correspondiente,

5 m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

Si

m y/o n son diferentes a 0,

ENTONCES

10 - R₁, si m es diferente a 0, y R₂, n es diferente a 0, independientemente del otro tiene el significado como se define arriba, y adicionalmente puede ser piperazina substituida, en donde los sustituyentes son como se definió arriba para piperidina substituida; y

15 - un sistema cicloalquilo de conexión substituido está substituido como se definió arriba para un sistema cicloalquilo de conexión substituido, y adicionalmente puede estar substituido por oxo y/o alquilo(C₁₋₄); y

Si

20 R₁ es un substituido

- sistema de anillo cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₈), piperidina, tetrahidropiridina, o un sistema de anillo heterocíclico de conexión, en donde los sustituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, o si R₁ es adicionalmente

25 piperazina, si m es diferente a 0,

ENTONCES

R_2 tiene el significado como se definió arriba y adicionalmente puede ser haloalquilo(C_{1-8}), alqueno(C_{2-8}) no sustituido, alqueno(C_{2-8}) sustituido por fenilo, no sustituido o por 1 hasta 5 sustituyentes

5 sustituido

- tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (esto es, 1,2-dihidrobenzopirano) o arilo(C_{6-10}), en donde los sustituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, y

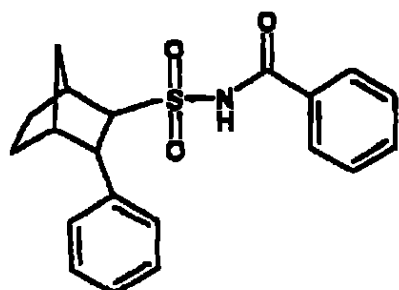
SI

10 m es 0, n es 0 y R_2 es sustituido cicloalquilo(C_{4-8}) o un sistema de anillo sustituido de conexión, en donde los sustituyentes son como se definieron arriba,

ENTONCES

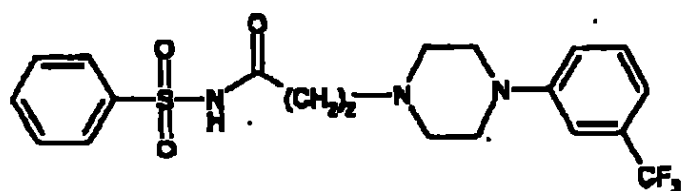
R_1 es diferente haloalquilo(C_{1-8}),

15 siempre que un compuesto de la fórmula

I_{EX}

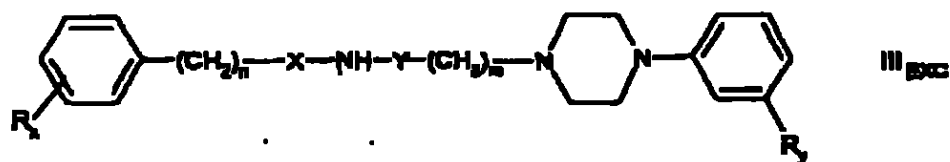
20

y de la fórmula

II_{EX}

25

y la fórmula



5 en donde

R_x es hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi o CF_3 ,

R_y es CF_3 o Cl,

X e Y son diferentes y son C=O o SO_2 , y

n y m independiente del otro son 1 ó 2, quede excluido.

10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de

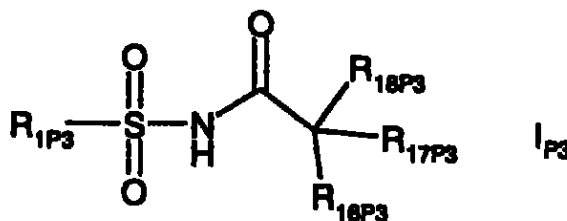
- R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al cual se enlazan,
- R_8 y R_{10} junto con el átomo de carbono al cual se enlazan,
- R_{11} y R_{12} junto con el átomo de carbono al cual se enlazan,

15 - R_{16} y R_{17} junto con el átomo de carbono al cual se enlazan,

son un sistema cicloalquilo de conexión sustituido, y los otros sustituyentes son como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es un compuesto de la fórmula

20

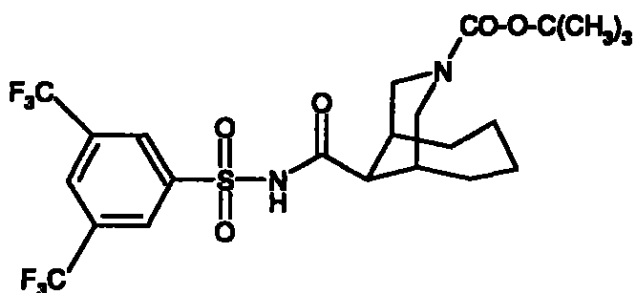


25 en donde R_{1P3} tiene el significado de R_1 como se definió en la

reivindicación 1, R_{16P3} y R_{17P3} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión substituido como se define en la reivindicación 1, en donde los substituyentes son como se definió en la reivindicación 1 para un sistema de anillo cicloalquilo de conexión, y R_{18P3} tiene el significado de R_{18} como se definió en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, que es un compuesto de la fórmula

10



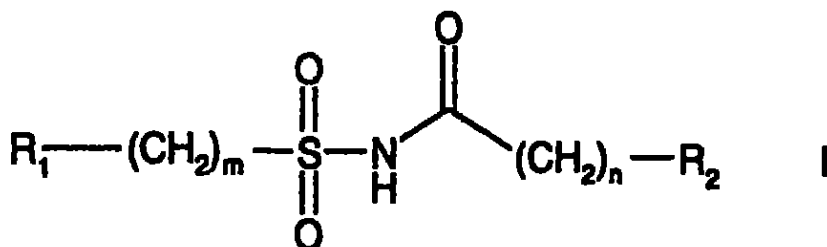
15

5. El compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la forma de una sal.

6. El compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usarse como un farmacéutico.

7. Un compuesto de la fórmula

20



en donde

25 R_1 es haloalquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6})no substituido, alqueno(C_{2-6})

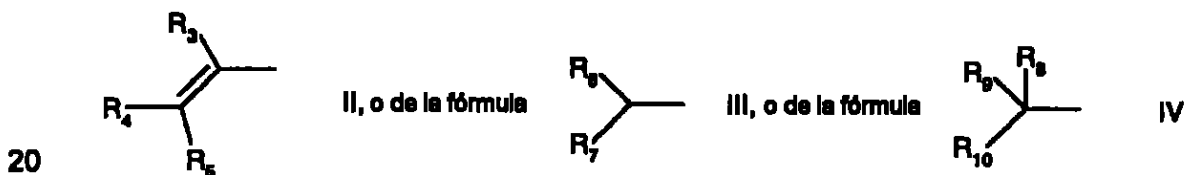
substituido por fenilo, no substituido o substituido por 1 hasta 5 substituyentes

- tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (esto es, 1,2-dihidrobenzopiraniilo) o arilo(C₆₋₁₈), en donde los substituyentes son
5 seleccionados del grupo que consiste de

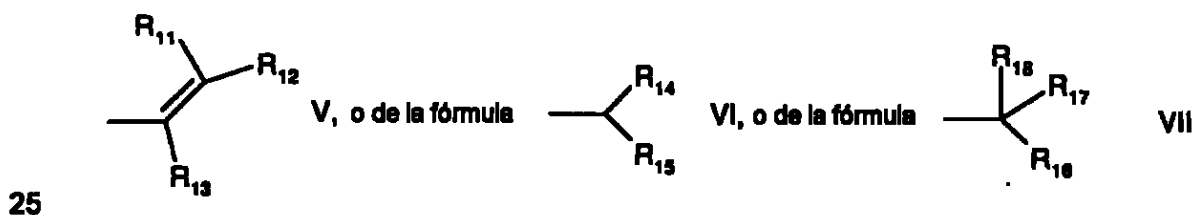
- halógeno, nitro, di-alquilamino(C₁₋₄), ciano, alquilo(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₄), fenilcarbonilamino-alquilo(C₁₋₄) no substituido, alcoxi(C₁₋₄), haloalcoxi(C₁₋₄), aminocarbonilo, di-
10 alquilaminocarbonilo(C₁₋₄), alquilcarbonilo(C₁₋₄), alcoxycarbonilo(C₁₋₄), fenilo no substituido, carboxilo, y fenilcarbonilamino-alquilo(C₁₋₄) substituido por fenilo o fenilo substituido, en donde los substituyentes fenilo son seleccionados del grupo que consiste de

- halógeno, nitro, di-alquilamino(C₁₋₄), ciano, alquilo(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), haloalcoxi(C₁₋₄), aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₄), alquilcarbonilo(C₁₋₄),
15 alcoxycarbonilo(C₁₋₄) y carboxilo, o

R₁ es un grupo de la fórmula



R₂ es un grupo de la fórmula



R_3 y R_{13} independientemente de cada uno son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), fenilo o fenoxi, al menos uno de

- R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,

5 - R_{11} y R_{12} juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados, independientemente de cada uno son un sustituido

- sistema cicloalquilo de conexión,

- cicloalquilo(C_{4-8}),

- piperidina, tetrahidropiridina, o

10 - sistema heterocíclico de conexión,

en donde los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de

alcoxicarbonilamino(C_{1-8}),

alcoxicarbonil(C_{1-8})(alquil(C_{1-4}))amino,

15 alcoxicarbonil(C_{1-8})(alquenil(C_{2-4}))amino,

cicloalquilcarbonilamino(C_{3-8}),

cicloalquilcarbonil(C_{3-8})(alquil(C_{1-4}))amino,

cicloalquilcarbonil(C_{3-8})(alquenil(C_{2-4}))amino,

alcoxicarboniloxi(C_{1-8}),

20 fenil-alquilcarboniloxi(C_{1-4}), en donde fenilo está no sustituido o sustituido y en donde los sustituyentes son como se definió arriba por fenilo sustituido,

fenilsulfonilo, en donde fenilo está no sustituido o sustituido y en donde los sustituyentes son como se definió arriba por fenilo

25 sustituido,

- alquilo(C₄₋₈),
hidroxialquilo(C₁₋₄),
hidroxialquilo(C₁₋₄) sustituido por fenilo, en donde fenilo está no
sustituido o sustituido y en donde los sustituyentes son como se
5 definió arriba por fenilo sustituido,
alcoxicarbonil(C₁₋₈)alquilo(C₁₋₄),
cicloalcoxicarbonil(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄),
alcoxicarbonilamino(C₁₋₈)alquilo(C₁₋₄),
cicloalquilcarbonilamino(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄),
10 fenilo o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes son como se
definió arriba por fenilo sustituido,
heterociclilo que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo y 1 a 4 átomos
heterogéneos seleccionados de N, O, S,
cicloalcoxicarbonilo(C₃₋₈),
15 cicloalquil(C₃₋₈)alquilcarbonilo(C₁₋₄), en donde cicloalquilo está no
sustituido o sustituido por hidroxil,
fenilcarbonilo, en donde fenilo está no sustituido o sustituido y en
donde los sustituyentes son como se definió arriba por fenilo
sustituido,
20 cicloalquilaminocarbonilo(C₃₋₈),
cicloalquil(C₃₋₈)(alquil(C₁₋₄))aminocarbonilo,
cicloalquil(C₃₋₈)(alquenil(C₂₋₄))aminocarbonilo, y
alcoxicarbonilo(C₁₋₈),
R₃, R₈, R₁₃ y R₁₈ independientemente de cada uno son hidrógeno,
25 hidroxil, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fenilo o fenoxil,

201
202

YA SEA

R_8 o R_{16} , respectivamente, independientemente de cada uno son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), fenilo o fenoxi, y al menos uno de

- 5 - R_8 y R_{16} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R_{16} y R_{17} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
independientemente de cada uno tiene el significado de R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, como se definió arriba,

10 O

al menos uno de

- R_8 y R_{16} juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R_{16} y R_{17} juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados,
son cicloalquilo(C_{3-6}), y R_8 o R_{16} , respectivamente,

15 independientemente de cada uno son un sustituido

- sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C_{4-6}), piperidina sustituida, tetrahidropiridina, o un sistema heterocíclico de conexión,

en donde los sustituyentes son como se definió arriba para los

20 grupos correspondientes,

R_8 y R_{15} independientemente de cada uno son haloalquilo(C_{1-6}), arilo(C_{6-10}) no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes arilo son como se definió arriba, o un sustituido

- sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C_{4-6}), piperidina,
25 tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión,

202
203

en donde los substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, o

R_8 y R_{13} independientemente de cada uno son amino substituido por un substituido

- 5 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C_{4-8}), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión, en donde los substituyentes son como se definió arriba para el grupo correspondiente,

R_7 y R_{14} independientemente de cada uno son un substituido

- 10 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C_{4-8}), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión, en donde los substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes,

o R_7 y R_{14} independientemente de cada uno son amino substituido

- 15 por un substituido

- sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C_{4-8}), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión, en donde los substituyentes son como se definió arriba para el grupo correspondiente,

- 20 m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

Si

m y/o n son diferentes a 0,

ENTONCES

- 25 - R_1 , si m es diferente a 0, y R_2 , n es diferente a 0,

independientemente del otro tiene el significado como se define arriba, y adicionalmente puede ser piperazina substituida, en donde los substituyentes son como se definió arriba para piperidina substituida; y

- 5 - un sistema cicloalquilo de conexión substituido está substituido como se definió arriba para un sistema cicloalquilo de conexión substituido, y adicionalmente puede estar substituido por oxo y/o alquilo(C₁₋₄); y

Si

- 10 R₁ es un substituido

- sistema de anillo cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₈), piperidina, tetrahidropiridina, o un sistema de anillo heterociclilo de conexión, en donde los substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, o si R₁ es adicionalmente

- 15 piperazina, si m es diferente a 0,

ENTONCES

R₂ tiene el significado como se definió arriba y adicionalmente puede ser haloalquilo(C₁₋₈), alquenilo(C₂₋₈) no substituido, alquenilo(C₂₋₈) substituido por fenilo, no substituido o por 1 hasta 5 substituyentes

- 20 substituido

- tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (esto es, 1,2-dihidrobenzopirranilo) o arilo(C₆₋₁₀), en donde los substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, y

Si

- 25 m es 0, n es 0 y R₂ es substituido cicloalquilo(C₄₋₈) o un sistema de

anillo substituido de conexión, en donde los substituyentes son como se definieron arriba,

ENTONCES

R_1 es diferente haloalquilo(C_{1-6}),

- 5 en forma libre o en la forma de sal para usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de sulfatasa esteroide.

8. Un método para el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de la sulfatasa esteroide, que comprende administrar
10 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, como se definió en la reivindicación 7, a un sujeto que necesita de tal tratamiento.

9. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo
15 con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con al menos uno de otro agente farmacéuticamente efectivo para usarse como un
20 farmacéutico.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

EINGELANGT

am 04. Nov. 2002

For receiving Office use only

Aktensexemplar

1A1C1DIV

205

International Application No.

266

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-32134A/35/37/72/78/81/43

Box No. I TITLE OF INVENTION

Acylsulfonamides

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CHThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1235 Wien
AT

This person is:

☒ applicant only☐ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
ATState (that is, country) of residence:
ATThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:☒ agent☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

206

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> HORVATH, Amarylla Schönbrunnerstr. 293/2/2 1120 Wien AT	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: AT	State <i>(that is, country)</i> of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> LEHR, Philipp Technikerstrasse 30/18 2340 Moedling AT	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> NUSSBAUMER, Peter Kaiserin Elisabeth-Strasse 5/9 2344 Maria Enzersdorf AT	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: AT	State <i>(that is, country)</i> of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> SCHREINER, Erwin Paul Anton Baumgartner Strasse 125/4/02 1230 Wien AT	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: AT	State <i>(that is, country)</i> of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

207
208

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SE Sweden |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☐ ZM Zambia |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(1) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

(i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

(ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

(vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Continuation of Box No. VI

Item(8)

filing date of earlier application:

12 November 2001

(12.11.01)

Number of earlier application:

0127174.1

country:

GB

Item(7)

filing date of earlier application:

20 May 2002

(20.05.02)

Number of earlier application:

0211524.4

country:

GB

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 05 October 2001 (05.10.01)	0124028.2	GB		
item (2) 05 October 2001 (05.10.01)	0124027.4	GB		
item (3) 16 October 2001 (16.10.01)	0124839.2	GB		
item (4) 12 November 2001 12.11.01)	0127173.3	GB		
item (5) 14 November 2001 (14.11.01)	0127343.2	GB		

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

210
211

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																											
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px;">request (including declaration sheets)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">6</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">description (excluding sequence listing part)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">114</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">claims</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">6</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">abstract</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">drawings</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Sub-total number of sheets</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">127</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">sequences listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Total number of sheets</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">127</td> </tr> </table> (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(II), in right column):	request (including declaration sheets)	6	description (excluding sequence listing part)	114	claims	6	abstract	1	drawings		Sub-total number of sheets	127	sequences listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)		Total number of sheets	127	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2. ☐ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any: AV 36671</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">7</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">10. ☐ other (specify):</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☐ original separate power of attorney		3. ☐ original general power of attorney		4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any: AV 36671		5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7)	7	7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column		10. ☐ other (specify):	
request (including declaration sheets)	6																																										
description (excluding sequence listing part)	114																																										
claims	6																																										
abstract	1																																										
drawings																																											
Sub-total number of sheets	127																																										
sequences listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)																																											
Total number of sheets	127																																										
1. ☒ fee calculation sheet	1																																										
2. ☐ original separate power of attorney																																											
3. ☐ original general power of attorney																																											
4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any: AV 36671																																											
5. ☐ statement explaining lack of signature																																											
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7)	7																																										
7. ☐ translation of international application into (language):																																											
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																																											
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))																																											
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)																																											
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter																																											
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column																																											
10. ☐ other (specify):																																											
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English																																										
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>																																											
In the name of the applicants The representative GROS, Florent AV 36671 20.09.2002																																											

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/031397 A1

(51) International Patent Classification: C07C 311/51,
C07D 211/24, 211/34, 211/48, 211/58, 211/60, 211/62,
211/64, 211/66, 211/70, 211/78, 211/96, 213/70, 221/22,
271/06, 295/15, 333/34, 333/38, 401/04, 401/12, 405/12,
409/12, 417/12, 451/02, 451/14, A61P 17/10, 17/08,
A61K 31/18, 31/46, 31/439, 31/443, 31/4535, 31/4523

Amerylla [AT/AT]; Schönbrunnerstrasse 293/2/2, A-1120
Wien (AT). LEHR, Philipp [DE/AT]; Technikstrasse
30/18, A-2340 Moedling (AT). NUSSEBAUMER, Peter
[AT/AT]; Kaiserin Elisabeth-Strasse 5/9, A-2344 Maria
Ebersdorf (AT). SCHREINER, Erwin, Paul [AT/AT];
Anton Baumgartner Strasse 125/4/02, A-1230 Wien (AT).

(21) International Application Number: PCT/EP02/11140

(74) Agents: GROS, Florent, et al.; NOVARTIS AG, Corpo-
rate Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 4 October 2002 (04.10.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0124027.4	5 October 2001 (05.10.2001)	GB
0124028.2	5 October 2001 (05.10.2001)	GB
0124839.2	16 October 2001 (16.10.2001)	GB
0127173.3	12 November 2001 (12.11.2001)	GB
0127174.1	12 November 2001 (12.11.2001)	GB
0127343.2	14 November 2001 (14.11.2001)	GB
0211524.4	20 May 2002 (20.05.2002)	GB

(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,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

Published:

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

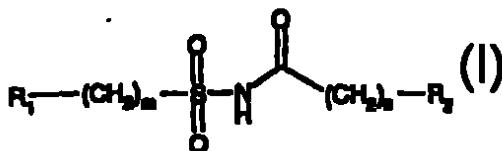
(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Wien (AT).

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.

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): HORVATH,

(54) Title: ACYL-SULFONAMIDES AS INHIBITORS OF STEROID SULFATASE



(57) Abstract: A compound of formula (I), wherein R₁ is
haloalkyl, alkenyl, phenyl, thienyl, pyridine, benzothiazolyl,
chromanyl (1,2-dihydrobenzopyran-2-yl) or (C₆₋₁₀)aryl, and R₂ or
R₃ independently of each other are substituted (C₃₋₆)cycloalkyl,
a substituted bridged cycloalkyl system, substituted piperidine,
substituted tetrahydropyridine, or a substituted bridged heterocyclic
system, useful as a pharmaceutical.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32134A/35/37/72/78	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/ 11140	International filing date (day/month/year) 04/10/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/10/2001
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

ACYLSULFONAMIDES AS INHIBITORS OF STEROID SULFATASE

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

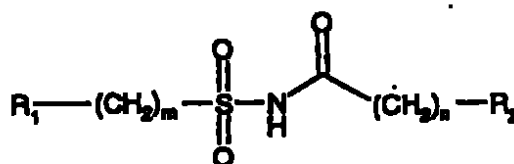
☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

Acylsulfonamides



wherein R_1 is haloalkyl, alkenyl, phenyl, thienyl, pyridine, benzthiazolyl, chromanyl (1,2-dihydrobenzopyranyl) or (C_{6-12}) aryl, and R_1 or R_2 independently of each other are substituted (C_{4-6}) cycloalkyl, a substituted bridged cycloalkyl system, substituted piperidine, substituted tetrahydropyridine, or a substituted bridged heterocyclic system, useful as a pharmaceutical for the treatment of disorders mediated by the action of steroid sulfatase.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/51 C07D211/24 C07D211/34 C07D211/48 C07D211/58
C07D211/60 C07D211/62 C07D211/64 C07D211/66 C07D211/70
C07D211/78 C07D211/96 C07D213/70 C07D221/22 C07D271/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CH 402 844 A (CIBA GEIGY) 30 November 1965 (1965-11-30) page 1, column 1-2 page 4, column 2; example 10	1,2,5,6, 9,10
X	EP 0 089 089 A (DUPHAR INT RES) 21 September 1983 (1983-09-21) abstract page 4; example II	1,5,6,9, 10
A	POIRIER, D. ET AL.: "Steroid sulfatase inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 9, no. 8, 1999, pages 1083-1099, XP002227999 the whole document	1-10
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2003

Date of mailing of the international search report

11/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Herzog, A

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D295/15	C07D333/34	C07D333/38	C07D401/04	C07D401/12
	C07D405/12	C07D409/12	C07D417/12	C07D451/02	C07D451/14
	A61P17/10	A61P17/08	A61K31/18	A61K31/46	A61K31/439
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	PUROHIT, A. ET AL.: "Recent advances in the development of steroid sulphatase inhibitors" J. OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, vol. 69, 1999, pages 227-238, XP000852540 abstract page 228; figure 1				1-10
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents:					
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"E" earlier document but published on or after the international filing date			"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			"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.		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"G" document member of the same patent family		
"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			Date of mailing of the international search report		
24 January 2003					
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer Herzog, A		

217 216

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/445 A61K31/4535 A61K31/4523

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentman 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herzog, A

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 8 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11140

219

218

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH 402844	A	30-11-1965	NONE	
EP 0089089	A	21-09-1983	AU 1233483 A	15-09-1983
			DK 101683 A	13-09-1983
			EP 0089089 A1	21-09-1983
			ES 8404333 A1	16-07-1984
			GR 77944 A1	25-09-1984
			JP 58180478 A	21-10-1983
			ZA 8301625 A	31-10-1984

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPFA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32134A/35/37/72/78/81/43/NFI
International application No. PCT/EP 02/11140	International filing date (day/month/year) 4 October 2002 (04.10.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 5 October 2001 (05.10.01)
Title of invention ACYLSULFONAMIDES AS INHIBITORS OF STEROID SULFATASE		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11
		Facsimile No. +4161 322 75 32
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HORVATH, Amarylla Schönbrunnerstr. 293/2/2 1120 Wien AT		
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

220
221

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 02/11140

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

LEHR, Philipp
Technikerstrasse 30/18
2340 Moedling
AT

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
AT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

NUSSBAUMER, Peter
Kaiserin Elisabeth-Strasse 5/9
2344 Maria Enzersdorf
AT

State (that is, country) of nationality:
AT

State (that is, country) of residence:
AT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SCHREINER, Erwin Paul
Anton Baumgartner Strasse 125/4/02
1230 Wien
AT

State (that is, country) of nationality:
AT

State (that is, country) of residence:
AT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any. | 8. ☒ other (specify): copy of general sub-authorisation |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

15.04.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.☐ The applicant has been informed accordingly.4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPBA on:

- 5. Mai 2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP02/11140

APPL. M/D F/L PS Copy:

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent,
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 22 April 2003 (22.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 432134A3537/72788143	
International application No. PCT/EP02/11140	International filing date (day/month/year) 04 October 2002 (04.10.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address NOVARTIS PHARMA GMBH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address NOVARTIS PHARMA GMBH Brunner Strasse 59 A-1230 Wien Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer M-Chr. GUILLEMOT (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8838
--	---

724
225

Applicant's or agent's file reference 4-32134A/35/37/72/78		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)
International application No. PCT/EP 02/11140	International filing date (day/month/year) 04.10.2002	Priority date (day/month/year) 05.10.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C311/51		
Applicant NOVARTIS PHARMA GMBH		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 10 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 19.04.2003		Date of completion of this report 16.01.2004
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Kiernan, A Telephone No. +49 89 2399-6033 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 02/11140**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-114 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 received on 11.07.2003 with letter of 09.07.2003

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

see separate sheet

6. Additional observations, if necessary:

226
227

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 02/11140

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 8
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 8 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7,9-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

227
228

Re Item I

Basis of the report

The amendments filed with the letter dated 09.07.2003 introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT. The amendments concerned are the following:

Formula III_{EXC}, one of the disclaimer formulae in amended claim 1, had not been disclosed in the application as originally filed or in the prior art.

In amended claim 7, some of the provisos in claim 1 as originally filed have been omitted, i.e. the scope is broadened and now extends beyond the scope as originally filed.

These amendments will thus be disregarded.

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 8 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

For the assessment of the present claim 8 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: CH 402 844 A

D2: EP-A-0 089 089

D3: XP002227999 (Poirier, D. et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 9, no. 8 (1999), p. 1083-1099)

D4: XP000852540 (Purohit, A. et al., J. of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, vol. 69 (1999), p. 227-238)

The present application relates to acylsulfonamides which act as inhibitors of the enzyme steroid sulfatase and thus can be used e.g. for the local treatment of androgen-dependent disorders of the pilosebaceous unit such as acne and for the local treatment of squamous cell carcinoma.

Novelty

D1 discloses the compound "1,4-Endomethylen-3-phenyl-cyclohexan-2-sulfonsäure-N-benzoylamid" which falls within the scope of claims 1 and 2 (cf. D1, page 4, col. 2, example 10). The compounds in D1 and their salts are used as pharmaceuticals.

D2 discloses the compound N-[3-{4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-piperazinyl}propionyl]benzene-sulfonamide (cf. D2, page 4, example II) which falls within the scope of claim 1. The compounds in D2 as well as their salts have a strong antiaggressive activity and are used in pharmaceutical compositions (cf. claims 2 and 3 in D2).

With the amendments filed with the letter of 09.07.2003, the novelty-destroying compounds in D1 and D2 have been excluded by means of a disclaimer. The subject-matter of present claims 1-6 and 8-10 now seems to be new. It is mentioned that at a later stage (EP-phase), the disclaimers might not be allowable.

Inventive Step

The problem to be solved by the present application can be seen in the provision of alternative inhibitors of the enzyme steroid sulfatase.

D3 and D4 give an overview of the steroid sulfatase inhibitors known in the prior art. The compounds described therein differ from the presently claimed compounds in various structural features. Most inhibitors in the prior art are steroidal compounds carrying a O-sulfamate ($-\text{OSO}_2\text{NH}_2$) functional end group. None of the compounds known as steroid sulfatase inhibitors have a acylaminosulfonyl group in the centre of the molecule.

The subject-matter of present claims 1-10, as far as novel, can thus be considered inventive.

Industrial Applicability

Industrial applicability can be acknowledged for present claims 1-7 and 9-10.

Further objections

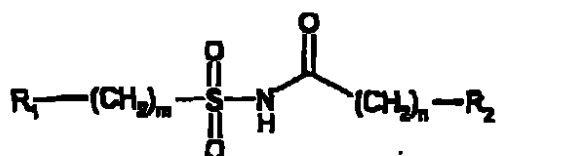
The many provisos and disclaimers in present claims 1 and 7 make it difficult to establish the extend of protection and render the scope of the claims unclear (Article 6 PCT).

No prior art has been cited and described.

In the assays described on pages 25 and 26, the units for the IC_{50} values given are missing (page 25, lines 17-18; page 26, lines 3-4).

Patent Claims (amended)

1. A compound of formula

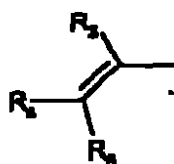


5 wherein

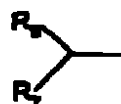
R_1 is (C_{1-6}) haloalkyl, unsubstituted (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkenyl substituted by phenyl, unsubstituted or by 1 to 5 substituents substituted

- thienyl, pyridine, benzthiazolyl, chromenyl (i.e. 1,2-dihydrobenzopyranyl) or (C_{6-10}) aryl, wherein the substituents are selected from the group consisting of
- 10 • halogen, nitro, di (C_{1-4}) alkylamino, cyano, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-4}) haloalkyl, unsubstituted phenylcarbonylamino (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) haloalkoxy, aminocarbonyl, di (C_{1-4}) alkylaminocarbonyl, (C_{1-4}) alkylcarbonyl, (C_{1-4}) alkoxycarbonyl, unsubstituted phenyl, carboxyl, and phenyl-substituted phenylcarbonylamino (C_{1-4}) alkyl or substituted phenyl, wherein the phenyl-substituents are selected from the group consisting of
- 15 • halogen, nitro, di (C_{1-4}) alkylamino, cyano, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-4}) haloalkyl, (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) haloalkoxy, aminocarbonyl, di (C_{1-4}) alkylaminocarbonyl, (C_{1-4}) alkylcarbonyl, (C_{1-4}) alkoxycarbonyl and carboxyl, or

R_1 is a group of formula



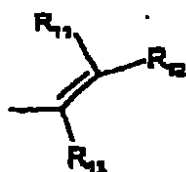
II, or of formula



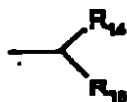
III, or of formula



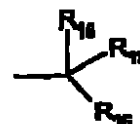
IV

20 R_2 is a group of formula

V, or of formula



VI, or of formula



VII

R_3 and R_{13} independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano, (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, phenyl or phenoxy, at least one of

- 25 • R_4 and R_5 together with the carbon atom to which they are attached,

231
232

- 2 -

- R_{11} and R_{12} together with the carbon atom to which they are attached, independently of each other are a substituted
 - bridged cycloalkyl system,
 - (C₄₋₈)cycloalkyl,
 - 5 • piperidine, tetrahydropyridine, or
 - bridged heterocyclic system,
- wherein the substituents are selected from the group consisting of
- (C₁₋₈)alkoxycarbonylamino,
 - (C₁₋₈)alkoxycarbonyl((C₁₋₄)alkyl)amino,
 - 10 (C₁₋₈)alkoxycarbonyl((C₂₋₄)alkenyl)amino,
 - (C₂₋₈)cycloalkylcarbonylamino,
 - (C₂₋₈)cycloalkylcarbonyl((C₁₋₄)alkyl)amino,
 - (C₂₋₈)cycloalkylcarbonyl((C₂₋₄)alkenyl)amino,
 - (C₁₋₈)alkoxycarbonyloxy,
 - 15 phenyl(C₁₋₄)alkylcarbonyloxy, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,
 - phenylsulphonyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are defined as above for substituted phenyl,
 - (C₄₋₈)alkyl,
 - 20 (C₁₋₄)hydroxyalkyl,
 - (C₁₋₄)hydroxyalkyl substituted by phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,
 - (C₁₋₈)alkoxycarbonyl(C₁₋₄)alkyl,
 - (C₂₋₈)cycloalkoxycarbonyl(C₁₋₄)alkyl,
 - 25 (C₁₋₈)alkoxycarbonylamino(C₁₋₄)alkyl,
 - (C₂₋₈)cycloalkylcarbonylamino(C₁₋₄)alkyl,
 - phenyl or substituted phenyl, wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,
 - heterocyclyl having 5- or 6-ring members and 1 to 4 heteroatoms selected from N, O, S,
 - 30 (C₂₋₈)cycloalkoxycarbonyl,
 - (C₂₋₈)cycloalkyl(C₁₋₄)alkylcarbonyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or substituted by hydroxy,
 - phenylcarbonyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are defined as above for substituted phenyl,

AMENDED SHEET

232
233

- 3 -

(C₂₋₆)cycloalkylaminocarbonyl,
 (C₂₋₆)cycloalkyl((C₁₋₄)alkyl)aminocarbonyl,
 (C₂₋₆)cycloalkyl((C₂₋₄)alkenyl)aminocarbonyl, and
 (C₁₋₆)alkoxycarbonyl.

5 R₈, R₉, R₁₃ and R₁₆ independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy,

EITHER

R₈ or R₁₆, respectively, independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano,

10 (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy, and at least one of

- R₉ and R₁₀ together with the carbon atom to which they are attached,
- R₁₀ and R₁₇ together with the carbon atom to which they are attached,

independently of each other have the meaning of R₄ and R₅ together with the carbon atom to which they are attached, as defined above,

15 OR

at least one of

- R₉ and R₁₀ together with the carbon atom to which they are attached,
- R₁₀ and R₁₇ together with the carbon atom to which they are attached, are (C₂₋₆)cycloalkyl, and R₈ or R₁₆, respectively, independently of each other are a substituted
- 20 • bridged cycloalkyl system, (C₄₋₆)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or a bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups,

R₈ and R₁₆ independently of each other are (C₁₋₆)haloalkyl, unsubstituted or substituted (C₆₋₁₀)aryl, wherein the aryl-substituents are as defined above, or a substituted

25 • bridged cycloalkyl system, (C₄₋₆)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, or

R₈ and R₁₆ independently of each other are amino substituted by a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C₄₋₆)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged
- 30 heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding group,

R₇ and R₁₄ independently of each other are a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C₄₋₆)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

AMENDED SHEET

230
234

- 4 -

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups,
or R_7 and R_{14} independently of each other are amino substituted by a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-6}) cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

5 wherein the substituents are as defined above for the corresponding group,

m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1, 2, 3 or 4, and

IF

m and/or n are other than 0,

10 THEN

- R_1 , if m is other than 0, and R_2 , if n is other than 0, independently of each other have the meaning as defined above and additionally may be substituted piperazine, wherein the substituents are as defined ABOVE for substituted piperazine; and
 - a substituted bridged cycloalkyl system is substituted as defined above for a substituted
- 15 bridged cycloalkyl system, and additionally may be substituted by oxo and/or (C_{1-4}) alkyl; and

IF

R_1 is a substituted

- bridged cycloalkyl ring system, (C_{4-6}) cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or a
- 20 bridged heterocyclic ring system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, or, if R_1 is additionally piperazine, if m is other than 0,

THEN

R_2 has the meaning as defined above and additionally may be (C_{1-6}) haloalkyl,

25 unsubstituted (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkenyl substituted by phenyl, unsubstituted or by 1 to 5 substituents substituted

- thienyl, pyridine, benzthiazolyl, chromanyl (i.e. 1,2-dihydrobenzopyranyl) or (C_{6-10}) aryl, wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, and

IF

30 m is 0, n is 0 and R_2 is substituted (C_{4-6}) cycloalkyl or a substituted bridged cycloalkyl ring system, wherein the substituents are as defined above,

THEN

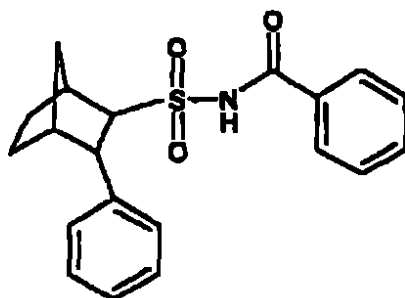
R_1 is other than (C_{1-6}) haloalkyl,

with the PROVISION that a compounds of formula

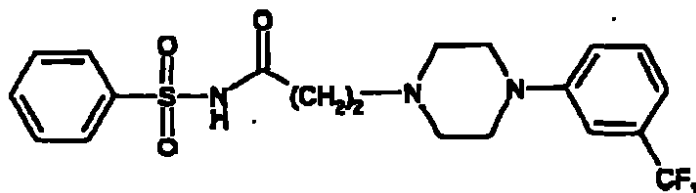
AMENDED SHEET

234
235

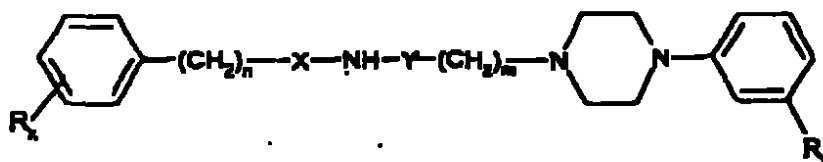
- 5 -

I_{EXC}

and of formula

II_{EXC}

and of formula

III_{EXC}

5

wherein

 R_4 is hydrogen, halogen, methyl, methoxy or CF_3 , R_5 is CF_3 or Cl,X and Y are different and are C=O or SO_2 , and

10 n and m independently of each other are 1 or 2,

are excluded.

2. A compound of claim 1 wherein at least one of

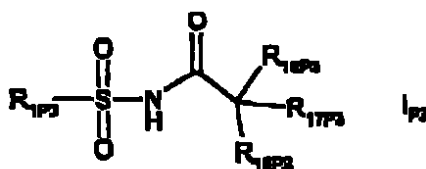
- R_4 and R_6 together with the carbon atom to which they are attached,
 - 15 • R_6 and R_{10} together with the carbon atom to which they are attached,
 - R_{11} and R_{12} together with the carbon atom to which they are attached, or
 - R_{16} and R_{17} together with the carbon atom to which they are attached
- are a substituted bridged cycloalkyl system, and the other substituents are as defined in claim 1.

20

3. A compound of any one of claims 1 or 2 which is a compound of formula

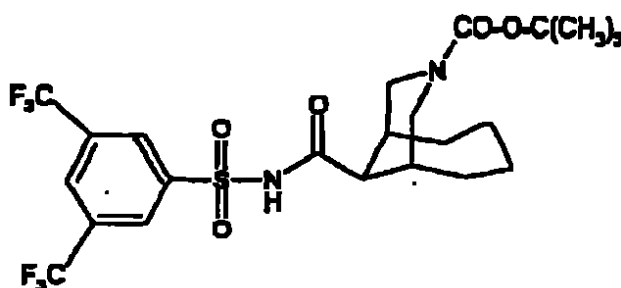
AMENDED SHEET

- 6 -



wherein R_{1P2} has the meaning of R_1 as defined in claim 1, R_{18P2} and R_{17P2} together with the carbon atom to which they are attached are a substituted bridged cycloalkyl ring system as defined in claim 1, wherein the substituents are as defined in claim 1 for a
 5 bridged cycloalkyl ring system, and R_{18P2} has the meaning of R_{18} as defined in claim 1.

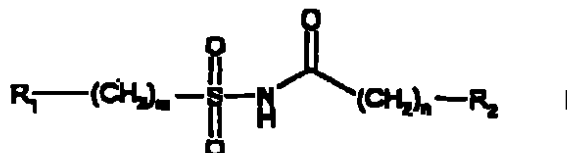
4. A compound of any one of claims 1 to 3 which is a compound of formula



10 5. A compound of any one of claims 1 to 4 in the form of a salt.

6. A compound of any one of claims 1 to 5 for use as a pharmaceutical.

7. A compound of formula



15

wherein

R_1 is (C_{1-4}) haloalkyl, unsubstituted (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkenyl substituted by phenyl, unsubstituted or by 1 to 5 substituents substituted

20

- thienyl, pyridine, benzthiazolyl, chromanyl (i.e. 1,2-dihydrobenzopyranyl) or (C_{2-10}) aryl, wherein the substituents are selected from the group consisting of
- halogen, nitro, di (C_{1-4}) alkylamino, cyano, (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) haloalkyl, unsubstituted phenylcarbonylamino (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) haloalkoxy, aminocarbonyl,

AMENDED SHEET

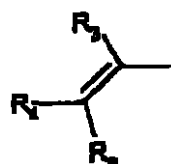
4-32134A/NFI 8994/5/6/8/9/0/42

- 7 -

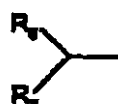
di(C₁₋₄)alkylaminocarbonyl, (C₁₋₄)alkylcarbonyl, (C₁₋₄)alkoxycarbonyl, unsubstituted phenyl, carboxyl, and phenyl-substituted phenylcarbonylamino(C₁₋₄)alkyl or substituted phenyl, wherein the phenyl-substituents are selected from the group consisting of

- 5
- halogen, nitro, di(C₁₋₄)alkylamino, cyano, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₄)haloalkyl, (C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)haloalkoxy, aminocarbonyl, di(C₁₋₄)alkylaminocarbonyl, (C₁₋₄)alkylcarbonyl, (C₁₋₄)alkoxycarbonyl and carboxyl, or

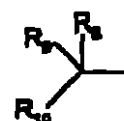
R₁ is a group of formula



II, or of formula

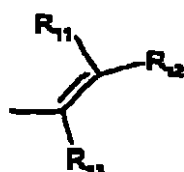


III, or of formula

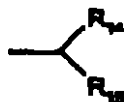


IV

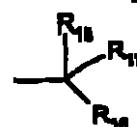
R₂ is a group of formula



V, or of formula



VI, or of formula



VII

10

R₄ and R₁₂ independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy, at least one of

- 15
- R₄ and R₈ together with the carbon atom to which they are attached,
 - R₁₁ and R₁₂ together with the carbon atom to which they are attached.
- Independently of each other are a substituted
- bridged cycloalkyl system,
 - (C₄₋₈)cycloalkyl,
 - piperidine, tetrahydropyridine, or

20

 - bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are selected from the group consisting of

(C₁₋₆)alkoxycarbonylamino,
 (C₁₋₆)alkoxycarbonyl((C₁₋₄)alkyl)amino,
 (C₁₋₆)alkoxycarbonyl((C₂₋₄)alkenyl)amino,
 25 (C₂₋₈)cycloalkylcarbonylamino,
 (C₂₋₈)cycloalkylcarbonyl((C₁₋₄)alkyl)amino,
 (C₂₋₈)cycloalkylcarbonyl((C₂₋₄)alkenyl)amino,
 (C₁₋₆)alkoxycarbonyloxy,

AMENDED SHEET

phenyl(C₁₋₄)alkylcarbonyloxy, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,

phenylsulphonyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are defined as above for substituted phenyl,

5 (C₁₋₄)alkyl,

(C₁₋₄)hydroxyalkyl,

(C₁₋₄)hydroxyalkyl substituted by phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,

(C₁₋₄)alkoxycarbonyl(C₁₋₄)alkyl,

10 (C₂₋₄)cycloalkoxycarbonyl(C₁₋₄)alkyl,

(C₁₋₄)alkoxycarbonylamino(C₁₋₄)alkyl,

(C₂₋₄)cycloalkylcarbonylamino(C₁₋₄)alkyl,

phenyl or substituted phenyl, wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,

15 heterocyclyl having 5- or 6-ring members and 1 to 4 heteroatoms selected from N, O, S,

(C₂₋₄)cycloalkoxycarbonyl,

(C₂₋₄)cycloalkyl(C₁₋₄)alkylcarbonyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or substituted by hydroxy,

phenylcarbonyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are defined as above for substituted phenyl,

20

(C₂₋₄)cycloalkylaminocarbonyl,

(C₂₋₄)cycloalkyl((C₁₋₄)alkyl)aminocarbonyl,

(C₂₋₄)cycloalkyl((C₂₋₄)alkenyl)aminocarbonyl, and

(C₁₋₄)alkoxycarbonyl,

25 R₅, R₆, R₁₂ and R₁₈ independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano,

(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy,

EITHER

R₆ or R₁₈, respectively, independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano,

30

(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy, and at least one of

- R₆ and R₁₈ together with the carbon atom to which they are attached,

- R₁₆ and R₁₇ together with the carbon atom to which they are attached,

Independently of each other have the meaning of R₄ and R₅ together with the carbon atom to which they are attached, as defined above.

AMENDED SHEET

238
239

- 9 -

OR

at least one of

- R_6 and R_{10} together with the carbon atom to which they are attached,
- R_{16} and R_{17} together with the carbon atom to which they are attached, are (C_{1-4})cycloalkyl, and R_8 or R_{18} , respectively, independently of each other are a substituted
- 5 bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or a bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups,

 R_8 and R_{18} independently of each other are (C_{1-6})haloalkyl, unsubstituted or substituted

10

(C_{6-10})aryl, wherein the aryl-substituents are as defined above, or a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, or

 R_8 and R_{18} independently of each other are amino substituted by a substituted

15

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding group,

 R_7 and R_{14} independently of each other are a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

20

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups,

or R_7 and R_{14} independently of each other are amino substituted by a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

25

wherein the substituents are as defined above for the corresponding group,

 m is 0, 1, 2, 3 or 4, n is 0, 1, 2, 3 or 4, and

IF

 m and/or n are other than 0,

30

THEN

- R_1 , if m is other than 0, and R_2 , if n is other than 0, independently of each other have the meaning as defined above and additionally may be substituted piperazine, wherein the substituents are as defined ABOVE for substituted piperidine; and

AMENDED SHEET

4-32134A/NFI 8994/5/5/9/0/42

240

- 10 -

- a substituted bridged cycloalkyl system is substituted as defined above for a substituted bridged cycloalkyl system, and additionally may be substituted by oxo and/or (C₁₋₄)alkyl; and

IF

5

R₁ is a substituted

- bridged cycloalkyl ring system, (C₄₋₈)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or a bridged heterocyclyl ring system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, or, if R₁ is additionally piperazine, if m is other than 0,

10

THEN

R₂ has the meaning as defined above and additionally may be (C₁₋₈)haloalkyl, unsubstituted (C₂₋₈)alkenyl, (C₂₋₈)alkenyl substituted by phenyl, unsubstituted or by 1 to 5 substituents substituted

- thienyl, pyridine, benzthiazolyl, chromanyl (i.e. 1,2-dihydrobenzopyranyl) or (C₆₋₁₀)aryl,

15

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, and

IF

m is 0, n is 0 and R₂ is substituted (C₄₋₈)cycloalkyl or a substituted bridged cycloalkyl ring system, wherein the substituents are as defined above,

THEN

20

R₁ is other than (C₁₋₈)haloalkyl

in free form or in the form of a salt for use in the preparation of a medicament for treatment of disorders mediated by the action of steroid sulfatase.

25

8. A method of treating disorders mediated by the action of steroid sulfatase comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I as defined in claim 7 to a subject in need of such treatment.

30

9. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1 to 5 in association with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

10. A compound of any one of claims 1 to 5 in combination with at least one other pharmaceutically effective agent for use as a pharmaceutical.

11/9-Jul-2003

AMENDED SHEET

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

15. Mai 2003 *240*

13.07.2003

4-32134A/35/37/72*/NFI 9994PCT

Hans Schaller

VT

EP02/11140

EP02/11140

Ja
RTT

APPL. M/D F/L PS Copy: *241*

PCT

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

EINGELANGT

WRITTEN OPINION am 20. Mai 2003

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

13/05/2003

Applicant's or agent's file reference

4-32134A/35/37/72/78

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 02/ 11140

International filing date (day/month/year)

04/10/2002

Priority date (day/month/year)

05/10/2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07C311/51

Applicant

NOVARTIS AG

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion.
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 05/02/2004

Name and mailing address of the IPEA/

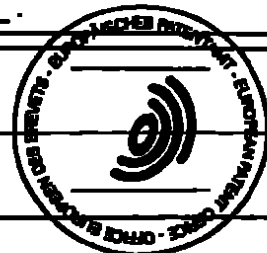


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



Z41

Z42

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

European Patent Office
D-80298 Munich**BY FACSIMILE AND MAIL**

Fax: 00 49 89 2399-4465

Pages: 14 (incl. this page)

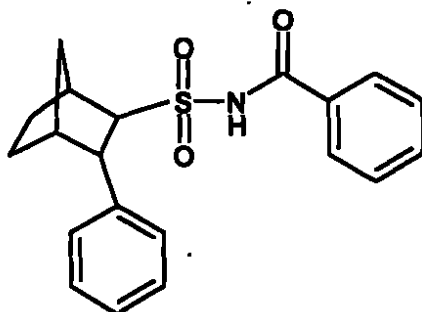
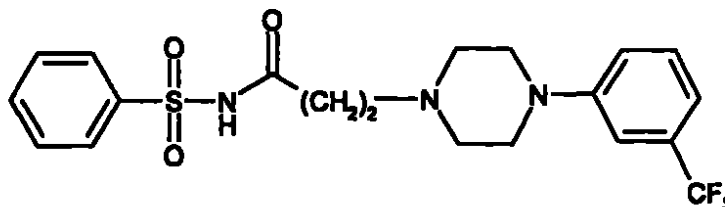
9-July-2003

Our Ref.: 4-32134A/35/37/72/78* /NFI 9994 PCT
Novartis AG
Written Opinion of the IPEA

Dear Sirs,

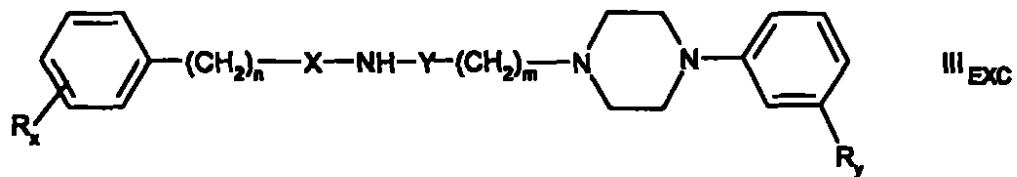
This is in reply to the Written Opinion dated May 15, 2003 in the above mentioned case. Applicant hereby submits an amended set of patent claims according to Rule 66.3 and comments on the amendments as follows.

The amendment concerns the exclusion of compounds of formula I_{EXC}, II_{EXC} and III_{EXC} in claims 1 to 6 and 9 to 10.

I_{EXC}II_{EXC}

Innovation. Verantwortung. Lebensqualität.

Sitz der Gesellschaft: Wien
Firmenbuch: FN 41622i
Handelsgericht WienUID Nr: ATU 14204500
ARA Lizenz Nr.: 3785
DVR: 0041 858Bank Austria (BLZ 12000)
Kto. Nr. 10715297300<http://www.novartis.at>
<http://www.novartispharma.at>



III_EXC

wherein the substituents are as defined in amended claim 1.

A compound of formula I_{EXC} is a compound as described in example 10 of CH 402 844 (=D1).

A compound of formula II_{EXC} is a compound as described in example II of EP 089 089 (= D2).

A compound of formula III_{EXC} include compounds as described in the claims of D2.

Compounds of formula I_{EXC}, II_{EXC} and III_{EXC} wherein the substituents are as defined in amended claim 1 have been excluded from amended claims 1 to 6 and 9 to 10.

Applicant regards the present claims as novel.

Claim 7 refers to a compound of formula I as originally filed for use in the preparation of a medicament for treatment of disorders mediated by the action of steroid sulfatase. In applicants opinion that use is new.

Claim 8 refers to a method of treating disorders mediated by the action of steroid sulfatase comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I as originally filed to a subject in need of such treatment. In applicants opinion that method is new.

Applicant requests to replace the claims on file by the amended claim set as provided herewith and to further examine this application on the basis of the amended claim set.

Please return the receipt for documents which is also enclosed herewith.

Please send all of your correspondence to the following address:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel, Switzerland

~~244~~

245



In the name of Novartis AG

Hans Schaller

Hans Schaller

European Patent Attorney, GA 36671

Enclosures:

Patent claims (amended)

Receipt of documents

~~245~~
246

Case: 4-32134A/35/37/72/78/81/43/NFI 9994

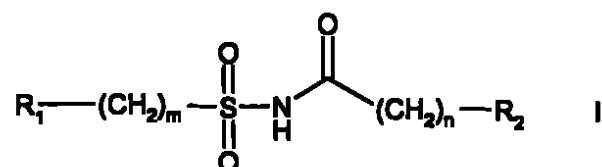
PCT Application No. PCT/EP02/11140

Amended Claims

246
247

Patent Claims (amended)

1. A compound of formula



5 wherein

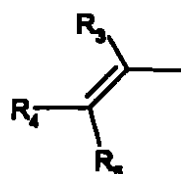
R_1 is (C_{1-8}) haloalkyl, unsubstituted (C_{2-8}) alkenyl, (C_{2-8}) alkenyl substituted by phenyl, unsubstituted or by 1 to 5 substituents substituted

• thienyl, pyridine, benzthiazolyl, chromanyl (i.e. 1,2-dihydrobenzopyranyl) or (C_{6-18}) aryl, wherein the substituents are selected from the group consisting of

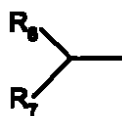
10 • halogen, nitro, di (C_{1-4}) alkylamino, cyano, (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-4}) haloalkyl, unsubstituted phenylcarbonylamino (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) haloalkoxy, aminocarbonyl, di (C_{1-4}) alkylaminocarbonyl, (C_{1-4}) alkylcarbonyl, (C_{1-4}) alkoxycarbonyl, unsubstituted phenyl, carboxyl, and phenyl-substituted phenylcarbonylamino (C_{1-4}) alkyl or substituted phenyl, wherein the phenyl-substituents are selected from the group consisting of

15 • halogen, nitro, di (C_{1-4}) alkylamino, cyano, (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-4}) haloalkyl, (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) haloalkoxy, aminocarbonyl, di (C_{1-4}) alkylaminocarbonyl, (C_{1-4}) alkylcarbonyl, (C_{1-4}) alkoxycarbonyl and carboxyl, or

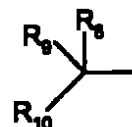
R_1 is a group of formula



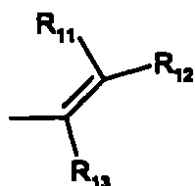
II, or of formula



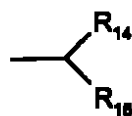
III, or of formula



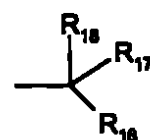
IV

20 R_2 is a group of formula

V, or of formula



VI, or of formula



VII

R_3 and R_{13} independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano, (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, phenyl or phenoxy, at least one of

25 • R_4 and R_5 together with the carbon atom to which they are attached,

- R₁₁ and R₁₂ together with the carbon atom to which they are attached, independently of each other are a substituted
- bridged cycloalkyl system,
- (C₄₋₈)cycloalkyl,
- 5 • piperidine, tetrahydropyridine, or
- bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are selected from the group consisting of

- (C₁₋₆)alkoxycarbonylamino,
- (C₁₋₆)alkoxycarbonyl((C₁₋₄)alkyl)amino,
- 10 (C₁₋₆)alkoxycarbonyl((C₂₋₄)alkenyl)amino,
- (C₃₋₆)cycloalkylcarbonylamino,
- (C₃₋₆)cycloalkylcarbonyl((C₁₋₄)alkyl)amino,
- (C₃₋₆)cycloalkylcarbonyl((C₂₋₄)alkenyl)amino,
- (C₁₋₆)alkoxycarbonyloxy,
- 15 phenyl(C₁₋₄)alkylcarbonyloxy, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,
- phenylsulphonyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are defined as above for substituted phenyl,
- (C₄₋₈)alkyl,
- 20 (C₁₋₄)hydroxyalkyl,
- (C₁₋₄)hydroxyalkyl substituted by phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,
- (C₁₋₆)alkoxycarbonyl(C₁₋₄)alkyl,
- (C₃₋₆)cycloalkoxycarbonyl(C₁₋₄)alkyl,
- 25 (C₁₋₆)alkoxycarbonylamino(C₁₋₄)alkyl,
- (C₃₋₆)cycloalkylcarbonylamino(C₁₋₄)alkyl,
- phenyl or substituted phenyl, wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,
- heterocyclyl having 5- or 6-ring members and 1 to 4 heteroatoms selected from N, O, S,
- 30 (C₃₋₆)cycloalkoxycarbonyl,
- (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₄)alkylcarbonyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or substituted by hydroxy,
- phenylcarbonyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are defined as above for substituted phenyl,

348
249

(C₃₋₈)cycloalkylaminocarbonyl,
 (C₃₋₈)cycloalkyl((C₁₋₄)alkyl)aminocarbonyl,
 (C₃₋₈)cycloalkyl((C₂₋₄)alkenyl)aminocarbonyl, and
 (C₁₋₈)alkoxycarbonyl,

5 R₃, R₆, R₁₃ and R₁₈ independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano,
 (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy,

EITHER

R₈ or R₁₈, respectively, independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen,
 cyano,

10 (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy, and at least one of

- R₉ and R₁₀ together with the carbon atom to which they are attached,
- R₁₆ and R₁₇ together with the carbon atom to which they are attached,
 independently of each other have the meaning of R₄ and R₅ together with the carbon
 atom to which they are attached, as defined above,

15 OR

at least one of

- R₉ and R₁₀ together with the carbon atom to which they are attached,
- R₁₆ and R₁₇ together with the carbon atom to which they are attached, are (C₃₋₈)cycloalkyl, and R₈ or R₁₈, respectively, independently of each other are a substituted
- 20 • bridged cycloalkyl system, (C₄₋₈)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or a bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups,

R₆ and R₁₆ independently of each other are (C₁₋₈)haloalkyl, unsubstituted or substituted
 (C₆₋₁₈)aryl, wherein the aryl-substituents are as defined above, or a substituted

- 25 • bridged cycloalkyl system, (C₄₋₈)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, or

R₈ and R₁₈ independently of each other are amino substituted by a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C₄₋₈)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged
 30 heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding group,

R₇ and R₁₄ independently of each other are a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C₄₋₈)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged
 heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups,
or R_7 and R_{14} independently of each other are amino substituted by a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8}) cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

5 wherein the substituents are as defined above for the corresponding group,

m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1, 2, 3 or 4, and

IF

m and/or n are other than 0,

10 THEN

- R_1 , if m is other than 0, and R_2 , if n is other than 0, independently of each other have the meaning as defined above and additionally may be substituted piperazine, wherein the substituents are as defined ABOVE for substituted piperidine; and

- a substituted bridged cycloalkyl system is substituted as defined above for a substituted bridged cycloalkyl system, and additionally may be substituted by oxo and/or (C_{1-4}) alkyl; and

15

IF

R_1 is a substituted

- bridged cycloalkyl ring system, (C_{4-8}) cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or a bridged heterocyclyl ring system,

20

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, or, if R_1 is additionally piperazine, if m is other than 0,

THEN

R_2 has the meaning as defined above and additionally may be (C_{1-6}) haloalkyl,

25

unsubstituted (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkenyl substituted by phenyl, unsubstituted or by 1 to 5 substituents substituted

- thienyl, pyridine, benzthiazolyl, chromanyl (i.e. 1,2-dihydrobenzopyranyl) or (C_{6-10}) aryl, wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, and

IF

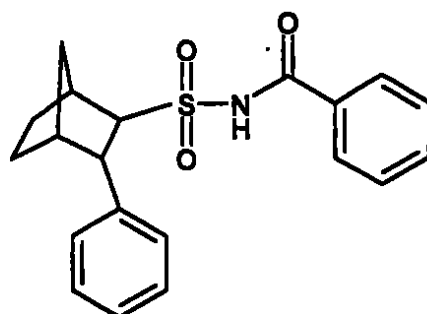
30

m is 0, n is 0 and R_2 is substituted (C_{4-8}) cycloalkyl or a substituted bridged cycloalkyl ring system, wherein the substituents are as defined above,

THEN

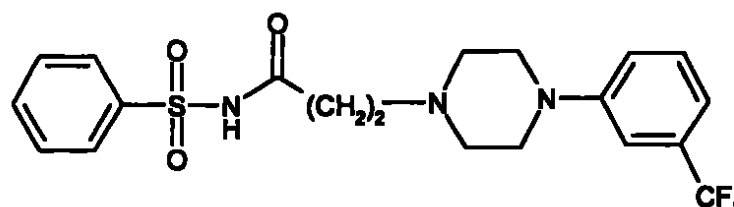
R_1 is other than (C_{1-6}) haloalkyl,

with the PROVISIO that a compounds of formula



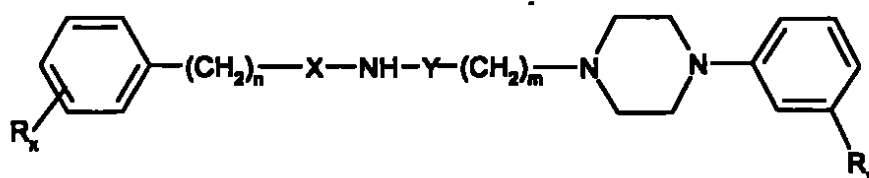
I_EXC

and of formula



II_EXC

and of formula



III_EXC

5

wherein

 R_x is hydrogen, halogen, methyl, methoxy or CF_3 , R_y is CF_3 or Cl,X and Y are different and are C=O or SO_2 , and

10 n and m independently of each other are 1 or 2,

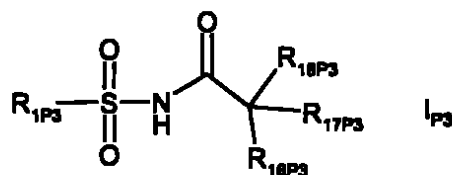
are excluded.

2. A compound of claim 1 wherein at least one of

- R_4 and R_5 together with the carbon atom to which they are attached,
 - 15 • R_9 and R_{10} together with the carbon atom to which they are attached,
 - R_{11} and R_{12} together with the carbon atom to which they are attached, or
 - R_{16} and R_{17} together with the carbon atom to which they are attached
- are a substituted bridged cycloalkyl system, and the other substituents are as defined in claim 1.

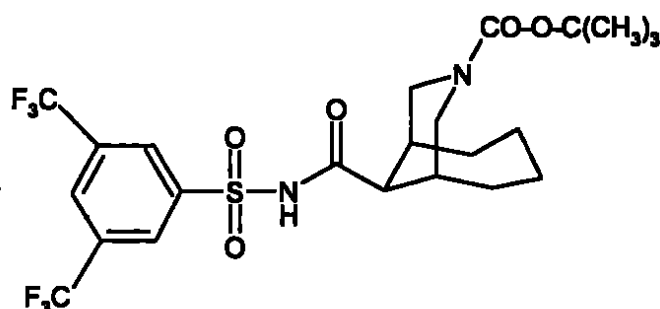
20

3. A compound of any one of claims 1 or 2 which is a compound of formula



wherein R_{1P3} has the meaning of R_1 as defined in claim 1, R_{18P3} and R_{17P3} together with the carbon atom to which they are attached are a substituted bridged cycloalkyl ring system as defined in claim 1, wherein the substituents are as defined in claim 1 for a
5 bridged cycloalkyl ring system, and R_{18P3} has the meaning of R_{18} as defined in claim 1.

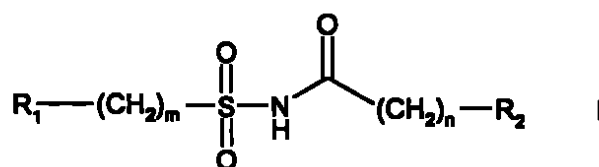
4. A compound of any one of claims 1 to 3 which is a compound of formula



10 5. A compound of any one of claims 1 to 4 in the form of a salt.

6. A compound of any one of claims 1 to 5 for use as a pharmaceutical.

7. A compound of formula



15 wherein

R_1 is (C_{1-8}) haloalkyl, unsubstituted (C_{2-8}) alkenyl, (C_{2-8}) alkenyl substituted by phenyl, unsubstituted or by 1 to 5 substituents substituted

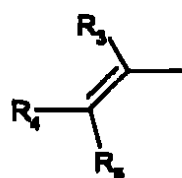
- thienyl, pyridine, benzthiazolyl, chromanyl (i.e. 1,2-dihydrobenzopyranyl) or (C_{8-18}) aryl, wherein the substituents are selected from the group consisting of
- halogen, nitro, di (C_{1-4}) alkylamino, cyano, (C_{1-8}) alkyl, (C_{1-4}) haloalkyl, unsubstituted phenylcarbonylamino (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) haloalkoxy, aminocarbonyl,

20

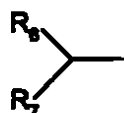
di(C₁₋₄)alkylaminocarbonyl, (C₁₋₄)alkylcarbonyl, (C₁₋₄)alkoxycarbonyl, unsubstituted phenyl, carboxyl, and phenyl-substituted phenylcarbonylamino(C₁₋₄)alkyl or substituted phenyl, wherein the phenyl-substitutents are selected from the group consisting of

- halogen, nitro, di(C₁₋₄)alkylamino, cyano, (C₁₋₈)alkyl, (C₁₋₄)haloalkyl, (C₁₋₄)alkoxy, (C₁₋₄)haloalkoxy, aminocarbonyl, di(C₁₋₄)alkylaminocarbonyl, (C₁₋₄)alkylcarbonyl, (C₁₋₄)alkoxycarbonyl and carboxyl, or

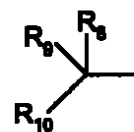
R₁ is a group of formula



II, or of formula

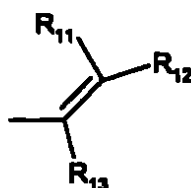


III, or of formula

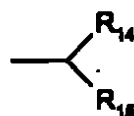


IV

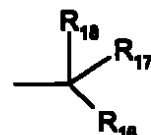
R₂ is a group of formula



V, or of formula



VI, or of formula



VII

R₃ and R₁₃ independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy,

at least one of

- R₄ and R₅ together with the carbon atom to which they are attached,
- R₁₁ and R₁₂ together with the carbon atom to which they are attached, independently of each other are a substituted
- bridged cycloalkyl system,
- (C₄₋₈)cycloalkyl,
- piperidine, tetrahydropyridine, or
- bridged heterocyclic system,

wherein the substitutents are selected from the group consisting of

(C₁₋₈)alkoxycarbonylamino,

(C₁₋₈)alkoxycarbonyl((C₁₋₄)alkyl)amino,

(C₁₋₈)alkoxycarbonyl((C₂₋₄)alkenyl)amino,

(C₃₋₈)cycloalkylcarbonylamino,

(C₃₋₈)cycloalkylcarbonyl((C₁₋₄)alkyl)amino,

(C₃₋₈)cycloalkylcarbonyl((C₂₋₄)alkenyl)amino,

(C₁₋₈)alkoxycarbonyloxy,

phenyl(C₁₋₄)alkylcarbonyloxy, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,

phenylsulphonyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are defined as above for substituted phenyl,

5 (C₄₋₈)alkyl,

(C₁₋₄)hydroxyalkyl,

(C₁₋₄)hydroxyalkyl substituted by phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,

(C₁₋₈)alkoxycarbonyl(C₁₋₄)alkyl,

10 (C₃₋₈)cycloalkoxycarbonyl(C₁₋₄)alkyl,

(C₁₋₈)alkoxycarbonylamino(C₁₋₄)alkyl,

(C₃₋₈)cycloalkylcarbonylamino(C₁₋₄)alkyl,

phenyl or substituted phenyl, wherein the substituents are as defined above for substituted phenyl,

15 heterocyclyl having 5- or 6-ring members and 1 to 4 heteroatoms selected from N, O, S,

(C₃₋₈)cycloalkoxycarbonyl,

(C₃₋₈)cycloalkyl(C₁₋₄)alkylcarbonyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or substituted by hydroxy,

phenylcarbonyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted and wherein the substituents are defined as above for substituted phenyl,

20 (C₃₋₈)cycloalkylaminocarbonyl,

(C₃₋₈)cycloalkyl((C₁₋₄)alkyl)aminocarbonyl,

(C₃₋₈)cycloalkyl((C₂₋₄)alkenyl)aminocarbonyl, and

(C₁₋₈)alkoxycarbonyl,

25 R₃, R₈, R₁₃ and R₁₈ independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano,

(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy,

EITHER

R₈ or R₁₈, respectively, independently of each other are hydrogen, hydroxy, halogen, cyano,

30 (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, phenyl or phenoxy, and at least one of

- R₉ and R₁₀ together with the carbon atom to which they are attached,

- R₁₆ and R₁₇ together with the carbon atom to which they are attached,

independently of each other have the meaning of R₄ and R₅ together with the carbon atom to which they are attached, as defined above,

OR

at least one of

- R_9 and R_{10} together with the carbon atom to which they are attached,
- R_{16} and R_{17} together with the carbon atom to which they are attached, are (C_{3-6})cycloalkyl, and R_9 or R_{16} , respectively, independently of each other are a substituted
- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or a bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups,

R_9 and R_{16} independently of each other are (C_{1-6})haloalkyl, unsubstituted or substituted (C_{6-10})aryl, wherein the aryl-substituents are as defined above, or a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, or

R_9 and R_{16} independently of each other are amino substituted by a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding group,

R_7 and R_{14} independently of each other are a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups,

or R_7 and R_{14} independently of each other are amino substituted by a substituted

- bridged cycloalkyl system, (C_{4-8})cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or bridged heterocyclic system,

wherein the substituents are as defined above for the corresponding group,

m is 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0, 1, 2, 3 or 4, and

IF

m and/or n are other than 0,

THEN

- R_1 , if m is other than 0, and R_2 , if n is other than 0, independently of each other have the meaning as defined above and additionally may be substituted piperazine, wherein the substituents are as defined ABOVE for substituted piperidine; and

- a substituted bridged cyclalkyl system is substituted as defined above for a substituted bridged cycloalkyl system, and additionally may be substituted by oxo and/or (C₁₋₄)alkyl; and
IF

5 R₁ is a substituted

- bridged cycloalkyl ring system, (C₄₋₈)cycloalkyl, piperidine, tetrahydropyridine, or a bridged heterocyclyl ring system,
wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, or, if R₁ is additionally piperazine, if m is other than 0,

10 THEN

R₂ has the meaning as defined above and additionally may be (C₁₋₆)haloalkyl, unsubstituted (C₂₋₆)alkenyl, (C₂₋₆)alkenyl substituted by phenyl, unsubstituted or by 1 to 5 substituents substituted

- thienyl, pyridine, benzthiazolyl, chromanyl (i.e. 1,2-dihydrobenzopyranyl) or (C₆₋₁₈)aryl,
15 wherein the substituents are as defined above for the corresponding groups, and
IF

m is 0, n is 0 and R₂ is substituted (C₄₋₈)cycloalkyl or a substituted bridged cycloalkyl ring system, wherein the substituents are as defined above,

THEN

20 R₁ is other than (C₁₋₆)haloalkyl

in free form or in the form of a salt for use in the preparation of a medicament for treatment of disorders mediated by the action of steroid sulfatase.

25 8. A method of treating disorders mediated by the action of steroid sulfatase comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I as defined in claim 7 to a subject in need of such treatment.

30 9. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1 to 5 in association with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

10. A compound of any one of claims 1 to 5 in combination with at least one other pharmaceutically effective agent for use as a pharmaceutical.

IL/9-Jul-2003

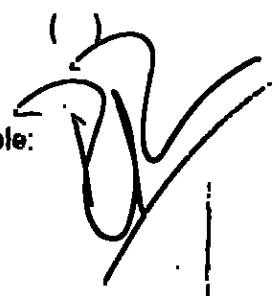
257 286

SECRETARIA Y COMERCIO
Radicacion : 04041364 00200000 Folios: 255
Fecha (A.D.): 2-24-05-80 16:23:59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2629 DIVISION DE LEYES CIENTIFICAS

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente.	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripcion de la invencion.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:



Fecha:

257
258

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
SISTEMA DE REGISTRO
Fecha 28/05/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398
Fecha : 16/04/1997
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

Pais : CH SUIZA
Ciudad : 3 BASILEA
Represent: S Sustituir: S Desistir: S
No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

263.
259

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG.

Oficio N° 05555

ASUNTO:

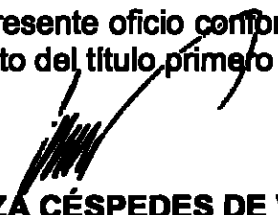
Radicación N°	04-41364
Solicitud internacional	PCT/EP02/11140
Fecha inicio fase nacional	05/05/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

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:

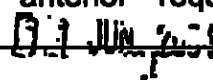
- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,



202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia