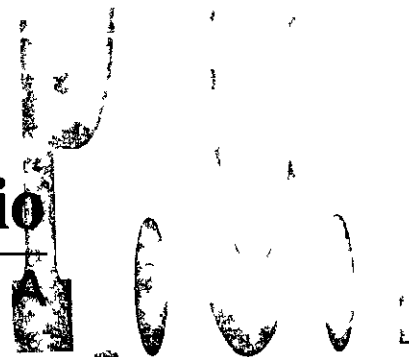




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

05-109226

54 TÍTULO

"INHIBIDORES DE FLUOR Y TRIFLUOROALQUILO QUE CONTIENEN INHIBIDORES DE
DE SULFONAMIDA HETEROCICLICOS DE LA PRODUCCION BETA AMILOIDE Y DERIVADOS DE LOS
MISMOS"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 333/34

A61K31/381
A61P25/28

71 SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C

2005



PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 8505526 modificado
Fecha (AMB): 2005-10-26 16:46:57 Folios: 36
Trámite: 811 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison,
Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América.

Lugar de Constitución: Estado de
Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: Kreft Anthony Frank; Resnick Lynn; Mayer Scott Christian; Diamantidis
George; Cole Derck Cecil; Wang Tingzhong; Galante Rocco John; Hoke Molly;
Harrison Boyd Lynn y Zhang Minsheng.

Dirección: 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047; 5 Borelle Square, Parlin NJ
08859; 310 Rolling Knolls Way, Bridgewater, NJ 08807; 106 Radtke Road,
Randolph, NJ 07869; 14 Renfrew Road, New City, NY 10956; 2 Mountain View
Court, Pomono, NY 10970; 16 Hopper Street; Oakland, NJ 07438; 28 Dennis
Court, Hightstown, NJ 08520; 9 Wheatston Court, Princeton Junction, NJ 08550
y 31 Scheurman Terrace, Warren NJ 07059.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/009268

Fecha: 26/03/04

Publicación Internacional No. WO 2004/092155 A1

Fecha: 28/10/04

⑥

Título (54)

"INHIBIDORES DE FLUOR Y TRIFLUOROALQUILO QUE CONTIENEN
INHIBIDORES DE SULFONAMIDA HETEROCICLICOS DE LA PRODUCCION BETA
AMILOIDE Y DERIVADOS DE LOS MISMOS"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 333/34

A61K 31/381 · A61P 25/28

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

31/03/03

(31) Número de Solicitud

60/459,228

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 80.521

Fecha: 19-10-05

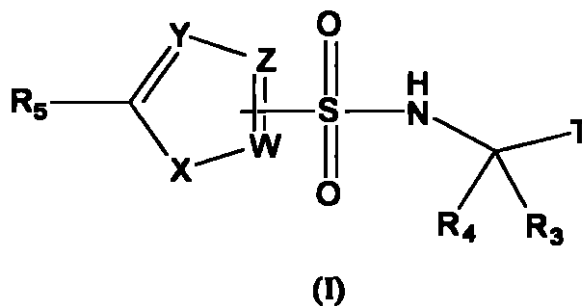
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00189226 00000000 Folios: 226
Fecha (IMP): 2005-10-26 16:46:57
Tramite : 011 PAT-PATENT 378 FASE NUL1 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 80,521
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41400611	19/10/2005	8,015,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

\$

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

w. 40-11-09-582
4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

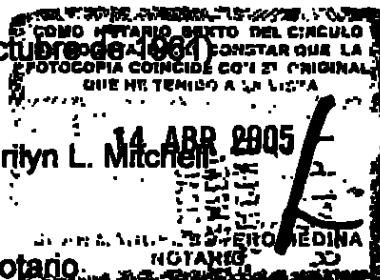
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell,
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario.



CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 7 de octubre de 2004
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A210247
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Hay un sello dorado.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A.

WY-11-15

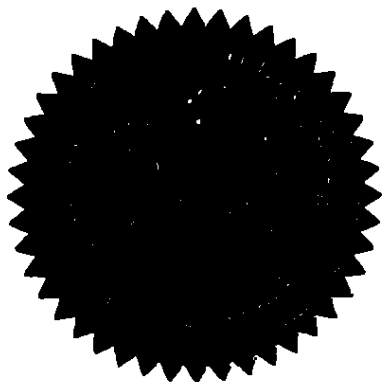
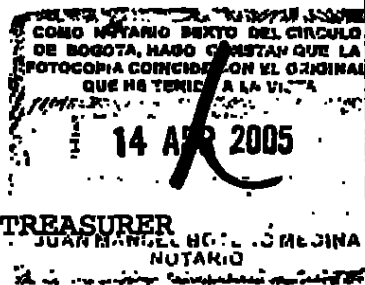
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

\$

Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07840,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

6
The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07840,
United States of America

heraby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 6th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants or defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 6th day of October 2004
Wyeth


William H. Calnan
Assistant Secretary

4

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Cainan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Cainan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly-sworn did depose and say that he is the

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney; that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



7

Expediente No		No de Folio
05109226		
No de unidades		✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Acto Final		

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO

ABOGADOS

CALLE 72 No 5-83 - 5o PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA - COLOMBIA S A

WYTENE

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US04/009268

ARTE FINAL (1)

*Del no Folio = 8, 9 y 10
Tajados y Excluido*

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM-101251 PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/009268	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26/03/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 31/03/2003
Solicitante WYETH		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. ____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/009268

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D333/34 A61K31/381 A61P25/28

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato BEILSTEIN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 02/057252 A (ARQULE INC; WYETH CORP (US)) 25 de Julio de 2002 (2002-07-25) * Reivindicación 1, Ejemplos *	1-49
P,Y	WO 03/103660 A (KREFT ANTHONY FRANK; MOORE WILLIAM JAY (US); ARQULE INC (US); WYETH C) 18 de Diciembre de 2003 (2003-12-18) * Reivindicación 1, Ejemplos *	1-49
Y	WERMUTH ET AL: "La práctica de la química medicinal) PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, XX, XX, 1996, páginas 203-237, XP002190259 páginas 226 – página 228	1-49

☐ en el recuadro c se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

6 de Agosto de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/08/2004

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Baston, E

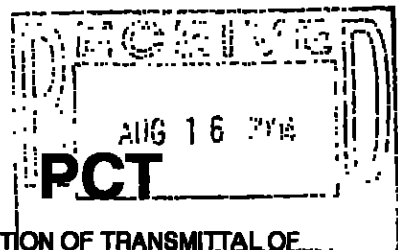
Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/009268

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02057252 A 25-07-2002	CA 2436526 A1.	25-07-2002	
	EP 1341779 A2	10-09-2003	
	HU 0303857 A2	29-03-2004	
	JP 2004517892 T	17-06-2004	
	NO 20032645 A	05-08-2003	
	WO 02057252 A2	25-07-2002	
	US 2002183361 A1	05-12-2002	
	US 2003013892 A1	16-01-2003	
	US 2003229127 A1	11-12-2003	
WO 03103660 A 18-12-2003	WO 03103660 A1	18-12-2003	
	US 2004006050 A1	08-01-2004	

PATENT COOPERATION TREATY



From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

HOWSON AND HOWSON
Spring House Corp. Center, Ste 200
Attn. Kodroff, Cathy A.
321 Norristown Road, P.O. Box 457
Spring House PA 19477
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

ENTERED

DUE 10/13/04

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 13/08/2004

Applicant's or agent's file reference

AM-101251PCT

(W454)

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/009268

International filing date

(day/month/year) 26/03/2004

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Josef Ullrich

✶

PCT

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101251PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/009268	International filing date (day/month/year) 26/03/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 31/03/2003
Applicant WYETH		

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 3 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, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

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

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:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/009268

13

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D333/34 A61K31/381 A61P25/28

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 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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/057252 A (ARQUE INC ; WYETH CORP (US)) 25 July 2002 (2002-07-25) * Claim 1, Examples *	1-49
P,Y	WO 03/103660 A (KREFT ANTHONY FRANK ; MOORE WILLIAM JAY (US); ARQUE INC (US); WYETH C) 18 December 2003 (2003-12-18) * Claim 1, Examples *	1-49
Y	WERMUTH ET AL: "The Practise of Medicinal Chemistry" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, XX, XX, 1996, pages 203-237, XP002190259 page 226 - page 228	1-49

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

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2004

Date of mailing of the international search report

13/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Baston, E

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/009268

14

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02057252	A	25-07-2002	CA 2436526 A1	25-07-2002
			EP 1341779 A2	10-09-2003
			HU 0303857 A2	29-03-2004
			JP 2004517892 T	17-06-2004
			NO 20032645 A	05-08-2003
			WO 02057252 A2	25-07-2002
			US 2002183361 A1	05-12-2002
			US 2003013892 A1	16-01-2003
			US 2003229127 A1	11-12-2003
WO 03103660	A	18-12-2003	WO 03103660 A1	18-12-2003
			US 2004006050 A1	08-01-2004

17

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

28 de Octubre de 2004 (28.10.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/092155 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 333/34,
A61K 31/381, A61P 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/009268

(22) Fecha de Registro Internacional: 26 de Marzo de 2004
(26.03.2004)

(25) Idioma de registro: INGLÉS

(26) Idioma de Publicación: INGLÉS

(30) Información de Prioridad:
60/459,228 31 de Marzo de 2003 (31.03.2003) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes: (para los Estados Unidos de América únicamente): KREFT, Anthony, Frank [US/US]; 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047 (US). RESNICK, Lynn [US/US]; 5 Borelle Square, Parlin NJ 08859 (US). MAYER, Scott, Christian [US/US]; 310 Rolling Knolls Way, Bridgewater, NJ 08807 (US). DIAMANTIDIS, George [GR/US]; 106 Radtke Road, Randolph, NJ 07869 (US). COLE, Derek, Cecil [IE/US]; 14 Renfrew Road, New City, NY 10936 (US). WANG, Tingzhong [CN/US]; 2 Mountain View Court, Pomono, NY 10970 (US). GALANTE, Rocco, John [US/US]; 16 Hopper Street, Oakland, NJ 07436 (US). HOKE, Molly [US/US]; 26 Dennis Court, Hightstown, NJ 08520 (US). HARRISON, Boyd, Lynn [US/US]; 9 Wheatston Court, Princeton Junction, NJ 08550 (US). ZHANG, Minsheng [US/US]; 31 Scheurman Terrace, Warren NJ 07059 (US).

(74) Agentes: KODROFF, Cathy, A. y sus col.; Howson and Howson, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

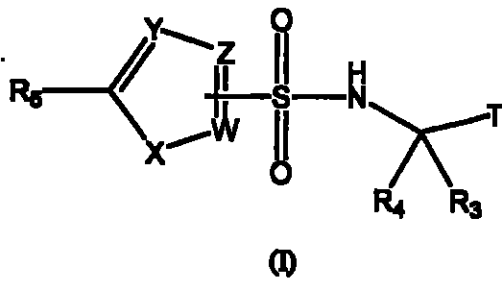
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refírase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "INHIBIDORES DE FLUOR Y TRIFLUOROALQUILO QUE CONTIENEN INHIBIDORES DE SULFONAMIDA HETEROCICLICOS DE LA PRODUCCION BETA AMILOIDE Y DERIVADOS DE LOS MISMOS"



(57) Resumen: Compuestos de Fórmula (I), en donde T es CHO, COR₈, o C(OH)R₁R₂; R₁ y R₂ son hidrógeno, opcionalmente alquilo inferior sustituido, CF₃, opcionalmente alqueno inferior sustituido, o alquilo inferior opcionalmente sustituido; R₃ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; R₄ es (CF₃)_nalquilo, (CF₃)_n(alquilo sustituido), (CF₃)_nalquilfenilo, (CF₃)_nalquilo(fenilo sustituido), o (F)_ncicloalquilo; n=1-3; R₅ es hidrógeno, halógeno, CF₃, dieno fusionado a Y cuando Y=C, o dieno fusionado a Y cuando Y=C; W, Y y Z son C, CR₆ o N, en donde al menos uno de W, Y o Z son C; R₆ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido; X es O, S, SO₂, O NR₇; R₇ es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido; y R₈ es alquilo inferior, CF₃, o fenilo opcionalmente sustituido. También se describen métodos para preparar y usar estos compuestos para inhibir la producción beta amiloide y para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down están además descritos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 October 2004 (28.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/092155 A1

(51) International Patent Classification: C07D 333/34,
A61K 31/381, A61P 25/28

Princeton Junction, NJ 08550 (US); ZHANG, Minsheng
[US/US]; 31 Schuurman Terrace, Warren, NJ 07059 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/009268

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and How-
son, 321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corpo-
rate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).

(22) International Filing Date: 26 March 2004 (26.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60459,228 31 March 2003 (31.03.2003) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; 11ve Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

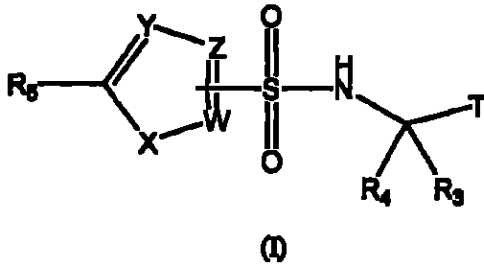
(75) Inventors/Applicants (for US only): KREFT, Anthony,
Frank [US/US]; 43 Barley Court, Langhorne, PA 19047
(US). KESNICK, Lynn [US/US]; 5 Bonelle Square, Par-
lin, NJ 08859 (US). MAYER, Scott, Christian [US/US];
310 Rolling Knolls Way, Bridgewater, NJ 08807 (US).
DIAMANTIDIS, George [GR/US]; 106 Radtke Road,
Randolph, NJ 07869 (US). COLE, Derek, Cecil [IE/US];
14 Ranfrew Road, New City, NY 10956 (US). WANG,
Tingzhong [CN/US]; 2 Mountain View Court, Pomona,
NY 10970 (US). GALANTE, Rocco, John [US/US]; 16
Hopper Street, Oakland, NJ 07436 (US). HOKE, Molly
[US/US]; 26 Dennis Court, Hightstown, NJ 08520 (US).
HARRISON, Boyd, Lynn [US/US]; 9 Wheatston Court,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

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.

(54) Title: FLUORO-AND TRIFLUOROALKYL-CONTAINING HETEROCYCLIC SULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA
AMYLOID PRODUCTION AND DERIVATIVES THEREOF



(57) Abstract: Compounds of Formula (I), are provided
where T is CHO, COR₆, or C(OH)R₁R₂; R₁ and R₂ are
hydrogen, optionally substituted lower alkyl, CF₃, optionally
substituted alkanyl, or optionally substituted alkynyl; R₃
is hydrogen or optionally substituted lower alkyl; R₄ is
(CF₃)_nalkyl, (CF₃)_n(substitutedalkyl), (CF₃)_nalkylphenyl,
(CF₃)_nalkyl(substitutedphenyl), or (P)_ncycloalkyl; n=1-3; R₅
is hydrogen, halogen, CF₃, diene fused to Y when Y=C, or
substituted diene fused to Y when Y=C; W, Y and Z are
C, CR₆ or N where at least one of W, Y or Z are C; R₆ is
hydrogen, halogen, or optionally substituted lower alkyl; X
is O, S, SO₂, or NR₇; R₇ is hydrogen, optionally substituted

lower alkyl, optionally substituted benzyl, or optionally substituted phenyl; and R₈ is lower alkyl, CF₃, or optionally substituted
phenyl. Methods of preparing and using these compounds for inhibiting beta amyloid production and for treatment of Alzheimer's
Disease and Down's syndrome are also described.

WO 2004/092155 A1

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/009268	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26.03.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 31.03.2003	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D333/34, A61K31/381, A61P25/28			
Solicitante WYETH HOLDINGS CORPORATION			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☒ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional			
2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220			
3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			
Nombre y dirección de correo de ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Baston, E Teléfono No. +49 89 2399 - 8229	

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/009268

19

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

22

20

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/009268

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 31-33 "con respecto a la aplicabilidad industrial"

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 31-33 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
 - la forma escrita ☐ no se ha proporcionado
 - ☐ no cumple con el estándar
 - el formato legible por computador ☐ no se ha proporcionado
 - ☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

23

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-49
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-49
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-30, 34-49
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Casilla No. VI Algunos documentos citados

- Algunos documentos publicados (Reglas 43bis. 1 y 70.10)
y/o
- Falta de relevantes escritos (Reglas 43bis.1 y 70.9)
ver forma 210

A la sección III

Las reivindicaciones 31-33 se relacionan con una composición considerada por esta Autoridad a ser cubierta por las disposiciones de la Resolución 67.1 (iv) PCT. Por consiguiente, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicabilidad industrial de la composición, materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT)

A la sección V

En el informe de la investigación se citaron los documentos siguientes y fueron considerados para el examen de la presente solicitud:

D1: WO 02/057252 A (ARQULE INC; WYETH CORP (EE.UU.)) Julio 25, 2002 (2002-07-25)

D2: WO 03/103660 A (KREFT ANTHONY FRANK; MOORE WILLIAM JAY (EE.UU.); ARQULE INC (EE.UU.); WYETH C) Diciembre 18, 2003 (2003-12-18)

El documento de prioridad de la presente solicitud no está todavía disponible. En caso de que la composición actualmente reivindicada no esté totalmente apoyada por el documento de prioridad, D2 podría ser importante para la evaluación del paso inventivo en la fase nacional/Europea.

D3: WERMUTH ET AL: "La Práctica de la Química Medicinal" (The Practise of Medicinal Chemistry), XX, XX, 1996, páginas 203-237, XP002190259.

La presente solicitud se relaciona con los derivados de sulfonamida heterocíclica según la fórmula general (I) que se consideran son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, debido a la inhibición de producción de amiloide beta. Además, la solicitud se relaciona con los procedimientos para la preparación de sulfonamidas heterocíclicas en general, según las reivindicaciones 35 y 38. En este contexto se le informa al Solicitante que el problema de no-unidad (*non-unity*) (Resolución 13.1 PCT) podría llegar a ser importante en la fase nacional/Europea.

El técnica previa más próxima, se consideró estar representada mediante el documento D1, el cual ya anticipa compuestos para el mismo propósito y que difiere debido a la ausencia de un grupo trifluorometilo. Por lo tanto se reconoce la novedad (Art. 33(2) PCT).

En vista del conocimiento general (compare por ejemplo D3) conocido para el químico experimentado, se hubiera esperado que la introducción de átomos de flúor diera como resultado la retención de la actividad

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/009268

biológica. Por lo tanto, ante la carencia de datos comparativos convincentes que muestren alguna ventaja significativa de los compuestos reivindicados comparados con ejemplos representativos de D1; no se puede reconocer el involucramiento de un paso inventivo (Art. 33(3) PCT).

Las Reivindicaciones 35 y 38 se relacionan con métodos para preparación, los cuales no están restringidos a los compuestos comprendidos por la reivindicación 1. Estas reivindicaciones no son aceptables en vista del Art. 6 PCT, ya que ningún compuesto de tipo sulfonamido se puede preparar mediante los procesos reivindicados.

La Reivindicación 1 no es aceptable (Art. 6 PCT) debido a la expresión "alquilo más bajo." (*lower alkyl*)

Para la valoración de las presentes reivindicaciones 31-33 respecto a la pregunta si ellas son industrialmente aplicables; no existe ningún criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, el EPO no reconoce como aplicable industrialmente el compuesto-materia de las reivindicaciones, para el uso de un compuesto en el tratamiento médico; pero sin embargo, puede permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para uso primero en el tratamiento médico y el uso de tal un compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

24

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/009268

International filing date (day/month/year)
28.03.2004

Priority date (day/month/year)
31.03.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D333/34, A61K31/381, A61P25/28

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Boston, E

Telephone No. +49 89 2369-8228



27

25

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

26

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 31-33 "with respect to industrial applicability"

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 31-33 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 whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

28

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-49
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-49
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-30, 34-49
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

31

29

To section III

Claims 31-33 relate 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 these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

D1: WO 02/057252 A (ARQULE INC ; WYETH CORP (US)) 25 July 2002 (2002-07-25)

D2: WO 03/103660 A (KREFT ANTHONY FRANK ; MOORE WILLIAM JAY (US); ARQULE INC (US); WYETH C) 18 December 2003 (2003-12-18)

The priority document of the present application is not yet available. In case that the presently claimed subject matter is not fully supported by the priority document, D2 might be relevant for the assessment of inventive step in the national / European phase.

D3: WERMUTH ET AL: "The Practise of Medicinal Chemistry" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, XX, XX, 1996, pages 203-237, XP002190259 .

The present application relates to heterocyclic sulfonamide derivatives according to general formula (I) which are considered to be useful for the treatment of Alzheimer's disease due to inhibition of beta amyloid production. Moreover the application relates to preparation procedures of heterocyclic sulfonamides in general according to claims 35 and 38. In this context the Applicant is informed that the problem of non-unity (Rule 13.1 PCT) might become important in the national/European phase.

The closest prior art is considered to be represented by document D1, which already anticipates compounds for the same purpose and which differ due to the absence of a trifluoromethyl-group. Thus novelty is acknowledged (Art. 33(2) PCT).

In view of the general knowledge (compare e.g. D3) known to skilled chemist it would have been expected that the introduction of fluorine atoms results in retention of

32

30

biological activity. Thus in the absence of convincing comparative data which show any significant advantages of the claimed compounds in comparison to representative examples from D1 the involvement of an inventive step cannot be acknowledged (Art. 33(3) PCT).

Claims 35 and 38 relate to preparation methods which are not restricted to compounds encompassed by claim 1. These claims are not acceptable in view of Art. 6 PCT, since not any sulfonamide type compound can be prepared by the claimed processes.

Claim 1 is not acceptable (Art. 6 PCT) due to the expression "lower alkyl".

For the assessment of the present claims 31-33 on the question whether they are 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.

33

**INHIBIDORES DE FLUOR Y TRIFLUOROALQUILO QUE CONTIENEN
INHIBIDORES DE SULFONAMIDA HETEROCICLICOS DE LA PRODUCCION
BETA AMILOIDE Y DERIVADOS DE LOS MISMOS**

5 RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de
Fórmula (I), en donde T es CHO, COR₈, o C(OH)R₁R₂; R₁ y R₂ son
hidrógeno, opcionalmente alquilo inferior sustituido, CF₃,
10 opcionalmente alquenoil sustituido, o alquinoil opcionalmente
sustituido; R₃ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente
sustituido; R₄ es (CF₃)_nalquilo, (CF₃)_n(alquilo sustituido),
(CF₃)_nalquilfenilo, (CF₃)_nalquilo(fenilo sustituido), o
(F)_ncicloalquilo; n=1-3; R₅ es hidrógeno, halógeno, CF₃, dieno
15 fusionado a Y cuando Y=C, o dieno fusionado a Y cuando Y=C;
W, Y y Z son C, CR₆ o N, en donde al menos uno de W, Y o Z
son C; R₆ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior
opcionalmente sustituido; X es O, S, SO₂, o NR₇; R₇ es
hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo
20 opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido;
y R₈ es alquilo inferior; CF₃, o fenilo opcionalmente
sustituido. También se describen métodos para preparar y usar
estos compuestos para inhibir la producción beta amiloide y
para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y síndrome
25 de Down.

**INHIBIDORES DE FLUOR Y TRIFLUOROALQUILO QUE CONTIENEN
INHIBIDORES DE SULFONAMIDA HETEROCICLICOS DE LA PRODUCCION
BETA AMILOIDE Y DERIVADOS DE LOS MISMOS**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a inhibidores de sulfonamida heterocíclicos que contienen fluor y trifluoroalquilo de la producción beta amiloide y derivados de los mismos, a procesos para su preparación, composiciones que los comprenden, y métodos de tratamiento que los emplean. En particular, estos inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia (pérdida de memoria) en los mayores. Las principales lesiones patológicas de la EA encontradas en el cerebro consisten de depósitos extracelulares de la proteína beta amiloide en la forma de placas y angiopatía y enredos neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada agregada. Evidencia reciente ha revelado que los niveles elevados beta amiloide en el cerebro no solamente preceden la patología tau, sino también se correlacionan con el decline cognitivo. Además, sugieren una función causativa para el beta amiloide en EA, estudios recientes han mostrado que el beta amiloide agregado es tóxico a neuronas en el cultivo celular.

La proteína beta amiloide está compuesta principalmente de 39 a 42 péptidos de aminoácidos y se producen de una proteína precursora más grande llamada proteína precursora amiloide (PPA) por la acción secuencial
5 de las proteasas beta y secretasas gama. Aunque raros, casos de inicio temprano de EA han sido atribuidos a mutaciones genéticas en PPA que conducen a una sobre producción de ya sea proteína beta amiloide total o su forma de 42 aminoácidos más propensos a agregación. Además, personas con Síndrome de
10 Down poseen un cromosoma extra que contiene el gen que codifica la PPA y de este modo, tienen niveles elevados beta amiloide e invariablemente desarrollan EA después en su vida.

Continúan siendo una necesidad, composiciones útiles en la inhibición de la producción beta amiloide y en
15 el tratamiento de los efectos de condiciones asociadas junto con estas.

SUMARIO DE LA INVENCION

Estos compuestos son útiles para el tratamiento de condiciones en las cuales son elevados los niveles beta
20 amiloides (por ejemplo, EA, Síndrome de Down). La administración sistémica de estos compuestos a sujetos en riesgo de, o que sufren de estas enfermedades, disminuye los niveles de proteínas beta amiloides con reducción subsecuente en los agregados tóxicos beta amiloides en el cerebro de
25 estos pacientes.

Ventajosamente, se ha encontrado que los compuestos de sulfonamida heterocíclicos que contienen fluor y trifluoroalquilo dentro de la fórmula (I), tienen actividad inhibitoria beta-amiloide inesperadamente buena. Los compuestos de fórmula (I) están caracterizados por estabilidad incrementada contra la oxidación (estabilidad metabólica Fase 1), comparada con los compuestos correspondientes sin los grupos fluor o trifluoroalquilo. Además, se ha encontrado que los compuestos dentro de la fórmula (I) como se identifican en este documento, tienen estabilidad metabólica incrementada y vida media de circulación, y de este modo, bioactividad mejorada comparada con el compuesto correspondiente sin los grupos fluor o trifluoroalquilo.

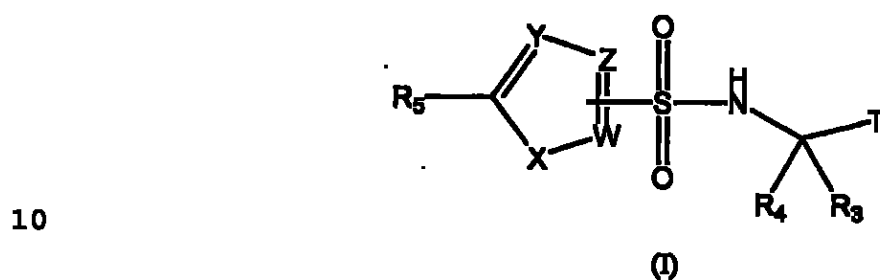
Adicionalmente, se ha encontrado que los compuestos que contienen fluor y trifluoroalquilo dentro de la fórmula (I) tienen potencia incrementada comparada con los compuestos no fluorados correspondientes. De este modo, los compuestos de la invención son anticipados por ser útiles en disminuir las dosis que los compuestos de la técnica anterior.

Estos y otros aspectos de la invención serán aparentes para uno de habilidades en la técnica después de leer la siguiente descripción detallada de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención describe

compuestos de Fórmula (I), sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en la modulación de la producción beta amiloide en sujetos en riesgo de, o que sufren de, EA, u otras enfermedades que resultan de niveles elevados de proteína beta amiloide en el cerebro. La presente invención además proporciona compuestos de Fórmula (I):



en donde:

T se selecciona del grupo que consiste de CHO, COR₁, y C(OH)R₁R₂;

15 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, CF₃, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido.

R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

20 R₄ se selecciona del grupo que consiste de (CF₃)_nalquilo, (CF₃)_n(alquilo sustituido), (CF₃)_nalquil fenilo, (CF₃)_nalquilo(fenilo sustituido), y (F)_ncicloalquilo;

n = 1-3;

25 R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, CF₃, dieno fusionado a Y cuando Y = C, y

dieno sustituido fusionado a Y cuando Y = C;

W, Y, y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste de C, CR₆ y N con la condición de que al menos uno de W o Y o Z deba ser C;

5 R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido;

X se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO₂ y NR₇;

R₇ se selecciona del grupo que consiste de
10 hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo y fenilos sustituido; y

R₈ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, CF₃, fenilo y fenilo sustituido;

y sales y/o hidratos o profármacos de los mismos
15 farmacéuticamente aceptables.

De estos compuestos, los elementos preferidos son aquellos en los cuales R₄ es (CF₃)_nalquilo, tal como CF₃, CF₃CH₂, CH(CH₃)CH₂CF₃, CH(CH₂CH₃)₂ o CH(CF₃)₂. Otros elementos preferidos incluyen compuestos en donde R₄ es (F)_ncicloalquilo,
20 preferiblemente, (F)₂cicloalquilo, más preferiblemente (F)₂ciclohexano y biciclo[3.1.0]hexano, y más preferiblemente 4,4-difluor-ciclohexano y 4,4-difluorbiciclo[3.1.0]-3-hexano.

En una modalidad, T es C(OH)R₁R₂, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es (CF₃)₂CH, preferiblemente R₄
25 es de estereoquímica S, R₅ es halógeno y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH

con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

En otra modalidad, T es CHO, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es CH(CH₃(CH₂)CF₃, R₅ es hidrógeno y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo

5 tiofeno.

En una modalidad adicional, R es C(O)R₆, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es CF₃(CH₂(CH₃)CH, R₅ es halógeno, R₆ es CH₃, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

10 En aún otra modalidad, T es C(OH)R₁R₂, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es (CH₂CF₃)₂CH, R₅ es halógeno, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

En todavía una modalidad adicional, T es C(OH)R₁R₂, R₁ y R₂ son CH₃, R₃ es hidrógeno, R₄ es CF₃CH₃(CH₃)CH, R₅ es halógeno, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

15

En otra modalidad, T es C(OH)R₁R₂, R₁ es CH₃, R₂ es hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es (CF₃)₂CH, R₅ es halógeno, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

20

En aún una modalidad adicional, T es C(OH)R₁R₂, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es (F)₂cicloalquilo, R₅ es halógeno, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

25 El punto de unión del anillo heterocíclico W-X-Y-Z-

dieno sustituido fusionado a Y cuando Y = C;

W, Y, y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste de C, CR₆ y N con la condición de que al menos uno de W o Y o Z deba ser C;

5 R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido;

X se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO₂ y NR₇;

R₇ se selecciona del grupo que consiste de
10 hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo y fenilos sustituido; y

R₈ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, CF₃, fenilo y fenilo sustituido;

y sales y/o hidratos o profármacos de los mismos
15 farmacéuticamente aceptables.

De estos compuestos, los elementos preferidos son aquellos en los cuales R₄ es (CF₃)_nalquilo, tal como CF₃, CF₃CH₂, CH(CH₃)CH₂CF₃, CH(CH₂CH₃)₂ o CH(CF₃)₂. Otros elementos preferidos incluyen compuestos en donde R₄ es (F)_ncicloalquilo,
20 preferiblemente, (F)₂cicloalquilo, más preferiblemente (F)₂ciclohexano y biciclo[3.1.0]hexano, y más preferiblemente 4,4-difluor-ciclohexano y 4,4-difluorbiciclo[3.1.0]-3-hexano.

En una modalidad, T es C(OH)R₁R₂, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es (CF₃)₂CH, preferiblemente R₄
25 es de estereoquímica S, R₅ es halógeno y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH

N

con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

En otra modalidad, T es CHO, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es CH(CH₃(CH₂)CF₃, R₅ es hidrógeno y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo

5 tiofeno.

En una modalidad adicional, R es C(O)R₈, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es CF₃(CH₂(CH₃)CH, R₅ es halógeno, R₈ es CH₃, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

10 En aún otra modalidad, T es C(OH)R₁R₂, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es (CH₂CF₃)₂CH, R₅ es halógeno, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

En todavía una modalidad adicional, T es C(OH)R₁R₂,

15 R₁ y R₂ son CH₃, R₃ es hidrógeno, R₄ es CF₃CH₃(CH₃)CH, R₅ es halógeno, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

En otra modalidad, T es C(OH)R₁R₂, R₁ es CH₃, R₂ es hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es (CF₃)₂CH, R₅ es halógeno, y W=C, X=S,

20 Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

En aún una modalidad adicional, T es C(OH)R₁R₂, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, R₄ es (F)₂cicloalquilo, R₅ es halógeno, y W=C, X=S, Y=CH, Z=CH con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

25 El punto de unión del anillo heterocíclico W-X-Y-Z-

C al grupo SO_2 no es una limitación de la presente invención. Sin embargo, en una modalidad preferida, el anillo está unido al grupo SO_2 a través de un átomo de carbono. Sin embargo, el anillo puede estar unido a través de un N-heteroátomo.

5 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y algunos de los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos (quirales) y pueden de este modo, dar origen a isómeros y diastereómeros ópticos. Mientras se muestra con respecto a la
10 estereoquímica en la Fórmula (I), cuando los compuestos de Fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, al menos el centro quiral del β -amino alcohol de estereoquímica S. Más preferiblemente, el átomo de carbono al cual N, R_3 y R_4 están unidos es de estereoquímica S. De este modo, la invención
15 incluye tales isómeros y diastereómeros ópticos; así como también los estereoisómeros enantioméricamente puros racémicos y resueltos; así como también otras mezclas de los estereoisómeros R y S, y sales, hidratos y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

20 El término "alquilo" es usado en este documento para referirse a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen uno a diez átomos de carbono, preferiblemente, uno a ocho átomos de carbono, más preferiblemente, uno a seis átomos de carbono;
25 como se usa en este documento, el término "alquilo inferior"

se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos de cadena saturada lineal y ramificada que tienen uno a seis átomos de carbono; "alquenilo" está propuesto para incluir un grupo alquilo tanto de cadena lineal como ramificada con al menos un enlace doble carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono, preferiblemente dos a seis átomos de carbono; grupo "alquinilo" está propuesto para cubrir grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada con al menos un triple enlace carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono, preferiblemente dos a seis átomos de carbono.

Los términos "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido" y "alquinilo sustituido" se refiere a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo solo descritos por tener de uno a tres sustituyentes preferiblemente independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, arilo, heterocíclico, arilo sustituido, heterocíclico sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino y ariltio. Estos sustituyentes pueden estar unidos a cualquier carbono de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo siempre que la unión constituya una porción química estable.

El término "cicloalquilo" se usa aquí para describir un anillo saturado a base de carbono que tiene más de 3 átomos de carbono y los cuales forman un anillo estable.

AA

El término cicloalquilo puede incluir grupos en donde dos o más grupos cicloalquilo han sido fusionados para formar un anillo multicíclico estable. Preferiblemente, cicloalquilo se refiere a un anillo que tiene aproximadamente 4 hasta 5 aproximadamente 9 átomos de carbono, y más preferiblemente aproximadamente 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo sustituido" se usa aquí para referirse a un grupo cicloalquilo como se describe y que tiene desde uno a cinco sustituyentes preferiblemente 10 seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, alquilamino sustituido, ariltio, 15 heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoalquilo y aminoalquilo sustituido.

El término "arilo" se usa aquí para referirse a un sistema aromático carbocíclico, el cual puede ser un anillo único, o anillos aromáticos múltiples fusionados o ligados en 20 con junto tal como al menos una parte de los anillos fusionados o ligados forman el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fenantrilo e indano.

25 El término "arilo sustituido" se refiere a arilo

como se define que tiene uno a cuatro sustituyentes preferiblemente seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, ariloxi, ariloxi
5 sustituida, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino y ariltio.

El término "dieno" se refiere a un hidrocarburo o diolefina insaturado que tiene dos enlaces dobles. El término "dieno sustituido" se refiere a un dieno el cual es
10 sustituido con uno a dos sustituyentes preferiblemente seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, alcoxi, alcoxi
15 sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, alquiloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo sustituido, alquilcarboxi, alquilcarboxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, ariltio o ariltio sustituido.

Como "dieno" y "dieno sustituido" son usados en el
20 contexto de R₅, una modalidad en la cual el dieno sustituido es 3-cloro-1,3-butadieno el cual es fusionado al anillo tiofeno a R⁵ y Y para formar un benzotiofeno. Otros dienos adecuados incluyen 1,3-butadienilo y 2-trifluormetil-1,3-butadienilo. Sin embargo, otros dienos sustituidos e
25 insustituidos adecuados pueden ser fácilmente seleccionados

de entre los compuestos como se define aquí.

El término "bencilo sustituido" se refiere a un grupo bencilo, que tiene en el anillo benceno, uno a cinco sustituyentes preferiblemente seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino y ariltio.

El término "heterocíclico" es usado aquí para describir un anillo heterocíclico multicíclico estable o monocíclico estable de 4 a 7 elementos, los cuales son saturados, parcialmente insaturados o insaturados, y los cuales incluyen átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos preferiblemente seleccionados independientemente del grupo que consiste de átomos de N, O y S. Los átomos N y S pueden ser oxidados. El anillo heterocíclico también incluye cualquier anillo multicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado a un anillo arilo. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier átomo de carbono o heteroátomo siempre que la estructura resultante sea químicamente estable. Tales grupos heterocíclicos incluyen por ejemplo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, azepinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo,

indolilo, quinolinilo, tienilo, furilo, benzofuranilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, isoquinolinilo y tetrahidrotiopirano.

El término "heterocíclico sustituido" es usado aquí
5 para describir el heterocíclico solo definido por tener uno a
cuatro sustituyentes preferiblemente seleccionados
independientemente del grupo que consiste de halógeno, CN,
OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo,
10 alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi
sustituido, alquiloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo,
alquilcarbonilo sustituido, alquilcarboni, alquilcarboxi sustituido,
alquilamino, alquilamino sustituido, ariltio o ariltio sustituido.

En donde los términos "alquilo sustituido" o
15 "alquilfenilo sustituido" son mencionados, la sustitución
puede ocurrir en el grupo alquilo o en el compuesto base
correspondiente.

El término "alcoxi" es usado aquí para referirse al
grupo OR, en donde R es alquilo o alquilo sustituido.

20 El término "ariloxi" es usado aquí para referirse
al grupo OR, en donde R es arilo o arilo sustituido.

El término "ariltio" es usado aquí para referirse
al grupo SR, en donde R es arilo o arilo sustituido.

El término "alquilcarbonilo" es usado aquí para
25 referirse al grupo RCO, en donde R es alquilo o alquilo

sustituido.

El término "alquilcarboxi" es usado aquí para referirse al grupo COOR, en donde R es alquilo o alquilo sustituido.

5 El término "aminoalquilo" se refiere a aminas tanto secundarias como terciarias, en donde los grupos alquilo o alquilo sustituidos, contienen uno a ocho átomos de carbono, los cuales pueden ser ya sea el mismo o diferente y el punto de unión está en el átomo de nitrógeno.

10 El término "halógeno" se refiere a Cl, Br, F, o I.

El término estructura de "anillo" incluye una estructura ciclo puenteada, estructura monocíclica, y estructuras ciclo fusionadas, a menos que el tipo de estructura de anillo sea de otro modo especificada.

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser usados en la forma de sales derivadas de ácidos o bases farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables. Estas sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes sales con ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido acético,
20 láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico, toluensulfónico y similarmente conocidos aceptables, y mezclas de los mismos. Otras sales incluyen dietanolamina,
25 etilendiamina y sales con metales álcalis u metales alcalino

térreos tales como sodio (por ejemplo, hidróxido de sodio), potasio (por ejemplo, hidróxido de potasio), calcio (por ejemplo, hidróxido de calcio) o magnesio (por ejemplo, hidróxido de magnesio).

5 Estas sales, así como también otros compuestos de la invención pueden estar en la forma de ésteres, carbamatos y otras formas de "pro-fármacos" convencionales, las cuales, cuando se administran en tal forma, convierten a la porción activa *in vivo*. En una modalidad actualmente preferida, los
10 profármacos son ésteres. Véase, por ejemplo, B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

 En una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son
15 tiofensulfonamidas, y más deseablemente, 5-halo tiofensulfonamidas y más deseablemente, 5-halo tiofen sulfonamidas con β -ramificaciones en las cadenas laterales de un alcohol primario. De este modo, con respecto a la Fórmula (I), el compuesto de la invención deseablemente tiene una
20 estructura en la cual, R_1 y R_2 son hidrógeno; R_3 es hidrógeno, R_4 es $(CF_3)_2CH$ de la estereoquímica S, R_5 es halógeno, $W=C$, $X=S$, $Y=CH$, $Z=CH$ con la sulfonamida unida a C-2 del anillo tiofeno.

 En otra modalidad, los compuestos de Fórmula (I)
25 son furansulfonamidas. De este modo, con respecto a la

Fórmula (I), el compuesto de la invención tiene una estructura en la cual X es O. En una modalidad deseable, las furansulfonamidas están caracterizadas por β -ramificaciones en la cadena lateral de un alcohol primario.

5 En aún otra modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son pirazol sulfonamidas. De este modo, con respecto a la Fórmula (I), el compuesto tiene una estructura en la cual X es NR₇, W es N y Z y Y son C o CR₆, con la condición de que al menos uno de Y o Z pueda ser C.

10 Estos y otros compuestos de la invención pueden ser preparados siguiendo los Esquemas de Reacción ilustrados abajo.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados en un número de formas bien conocidas para un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados usando los métodos descritos abajo, junto con métodos sintéticos conocidos en las técnicas de síntesis orgánicas o variaciones de estos métodos por uno de habilidades en la técnica.

15 (Véase, de manera general, *Comprehensive Organic Synthesis*, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991); *Comprehensive Organic Chemistry*, "The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", ed. J. F. Stoddard, Pergamon Press,

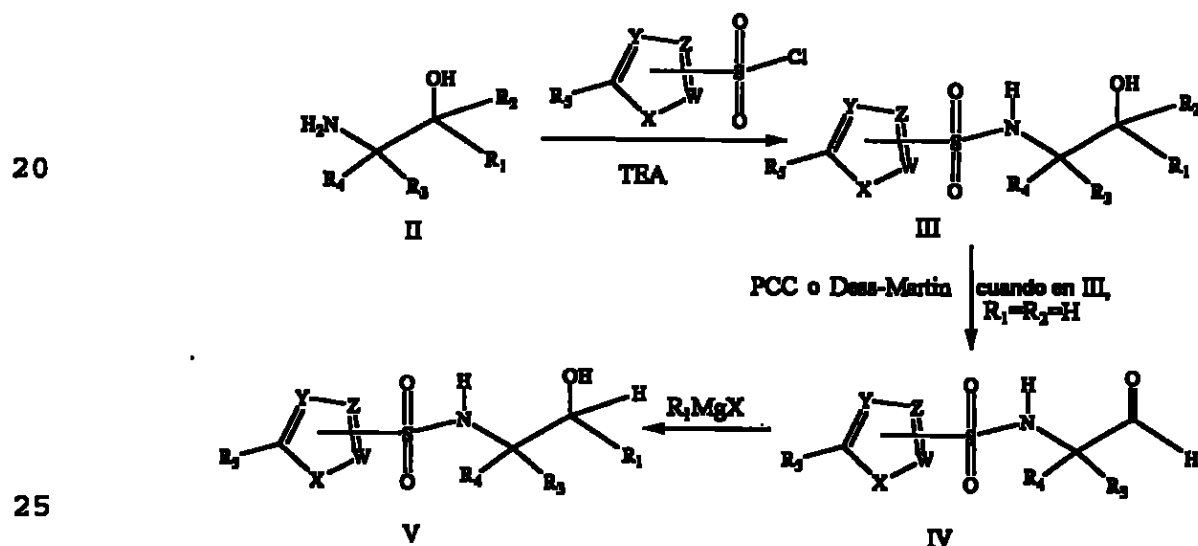
20 New York (1979)). Los métodos preferidos incluyen, pero no se

25

limitan a, aquellos resumidos abajo.

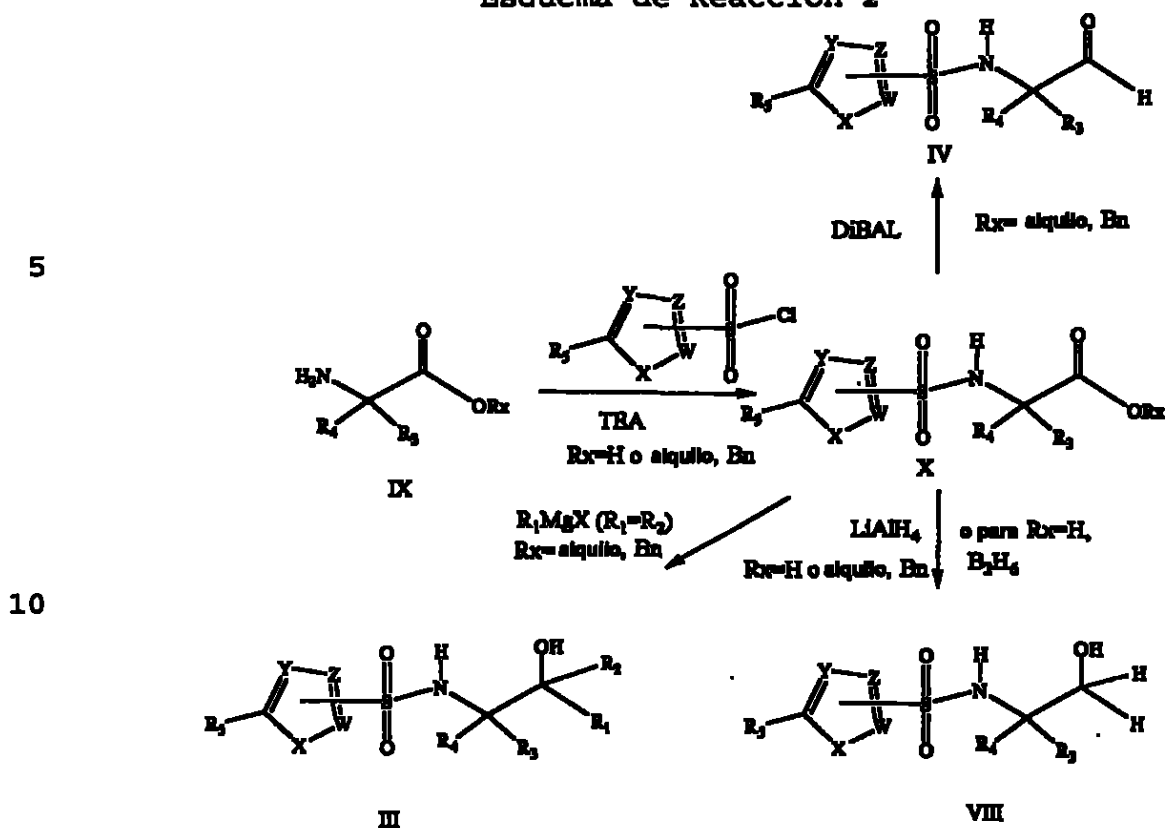
Un primer método de preparación consiste en reaccionar un 1,2-aminoalcohol II con el haluro de sulfonilo apropiado en la presencia de una base tal como trietilamina (TEA) y en un solvente adecuado para proporcionar compuestos de Fórmula III. Para compuestos en donde R_2 y R_1 son hidrógeno, la oxidación del alcohol N-sulfonilo primario con clorocromato de piridinio (PCC), el reactivo de periodinano Dess Martin [D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, 48:4155 (1983)] o bajo condiciones Swern [Omura et al, *J. Org. Chem.*, 41: 957 (1976)], entonces proporciona el aldehído IV correspondiente, el cual puede hacerse reaccionar con los reactivos Grignard ($RMgX$, en donde R es un radical orgánico y X es un halógeno) para proporcionar los alcoholes V secundarios como una mezcla de diastereómeros los cuales pueden ser separados por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) (Esquema de Reacción 1).

Esquema de Reacción 1



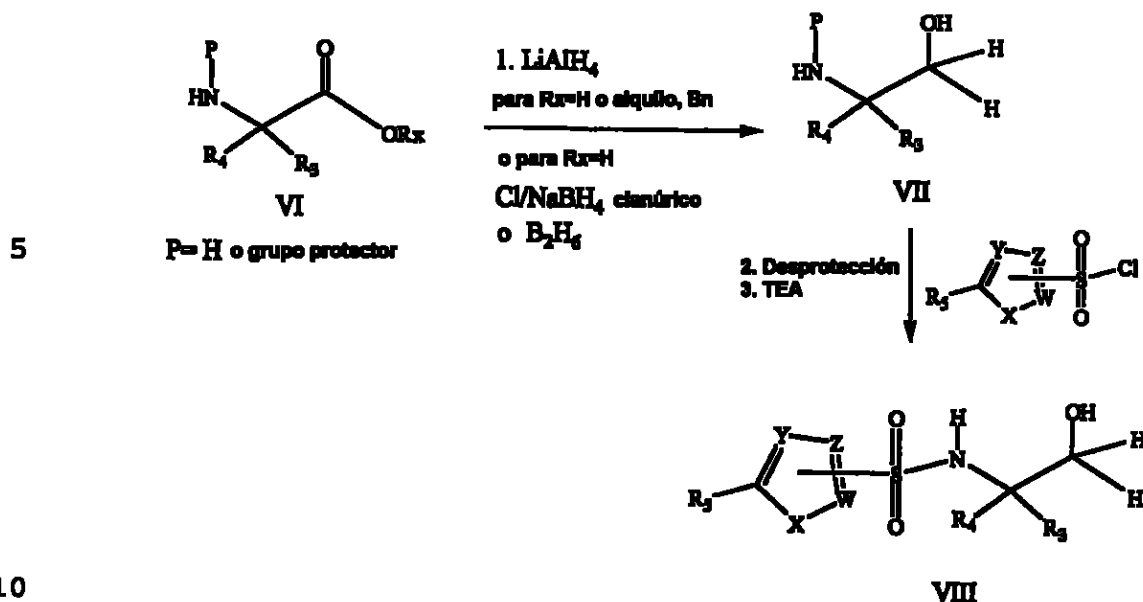
Un segundo método de preparación involucra reacción de un α -aminoácido o éster IX con el haluro de sulfonilo apropiado en la presencia de una base tal como trietilamina y en un solvente adecuado para proporcionar los compuestos de Fórmula X (Esquema de Reacción 2). El intermediario de ácido N-sulfonilo X ($R_x=H$), puede ser convertido al alcohol primario VIII correspondiente ($R_1=R_2=H$), utilizando metodología estándar tal como hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$), B_2H_6 o cloruro cianúrico/ $NaBH_4$. El intermediario de éster N-sulfonilo X ($R_x=alquilo, Bn$), puede también ser reducido al alcohol primario VIII correspondiente ($R_1R_2=H$), utilizando metodología estándar tal como $LiAlH_4$. Alternativamente, el intermediario de éster N-sulfonilo X ($R_x=alquilo, Bn$), puede ser convertido al aldehído IV con DIBAL. Finalmente, el intermediario de N-sulfonil éster X ($R_x=alquilo, Bn$), puede hacerse reaccionar con 2 equivalentes de reactivo Grignard para proporcionar los alcoholes terciarios III con $R_1=R_2$. Alternativamente, para alcoholes terciarios III con R_1 distinto a R_2 , la amida Weinreb correspondiente del ácido N-sulfonilo puede ser preparada y secuencialmente se hace reaccionar con R_1MgX y R_2MgX .

Esquema de Reacción 2



En una variación del segundo método para preparar los alcoholes primarios, un α -aminoácido o éster (o derivado N-protegido del mismo) VI, es primero convertido al 1,2-aminoalcohol VII primario correspondiente (usando la metodología resumida en el párrafo previo), el cual subsecuentemente, después de la desprotección (si es necesario), se hace reaccionar con el haluro de sulfonilo apropiado (Esquema de Reacción 3), para proporcionar compuestos de Fórmula VIII.

Esquema de Reacción 3



Para la preparación de compuestos derivados de α -aminoácidos no naturales que contienen la ramificación beta en la cadena lateral de aminoácidos, un método de preparación basado en el trabajo de Hruby (*Tet. Lett.* 38:5135-5138 (1997)), se resume en el Esquema de Reacción 4. Esta ruta incluye la formación de la amida α,β -insaturada XIV del auxiliar quiral Evans de un bromuro de acilo XI vía una secuencia de reacción Horner-Emmons, seguida por adición conjugada de un organocuprato, atrapando el anión enolato resultante XV con N-bromosuccinamida (NBS), desplazamiento del bromuro XVI con anión azida (proporcionado por azida de tetrametilguanidinio (TMGA) o azida de sodio para proporcionar XVII, seguida por reducción del 1,2-amino alcohol y subsecuente sulfonilación para proporcionar el

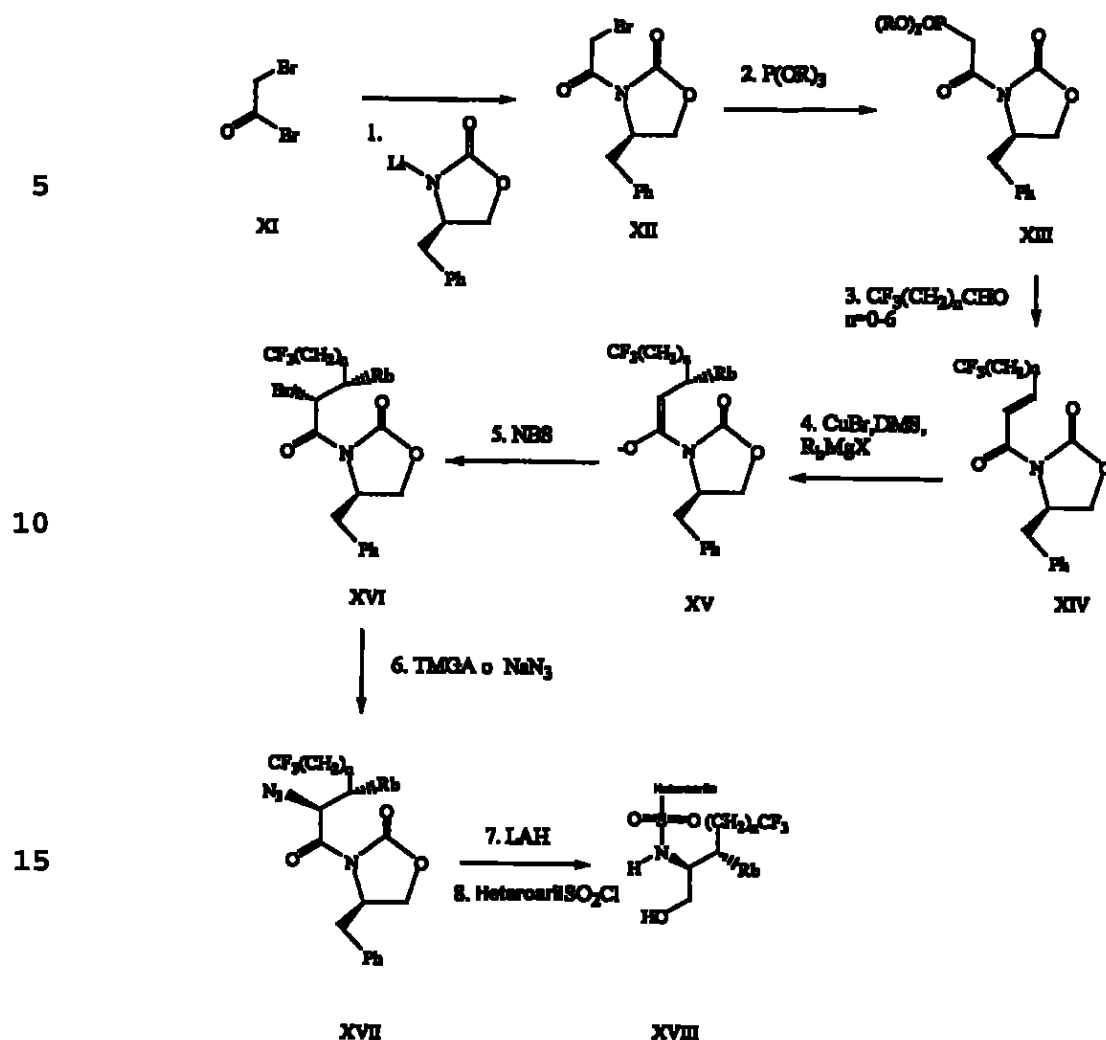
15

20

25

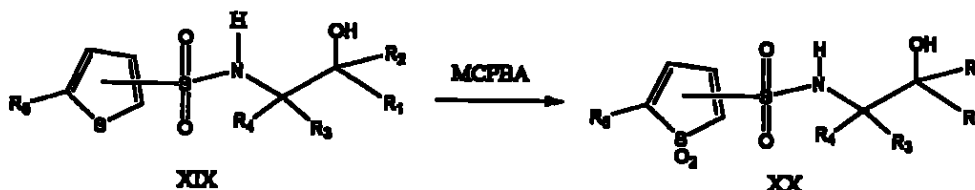
compuesto objetivo XVIII.

Esquema de Reacción 4



Cuando el heterociclo unido a la sulfonamida en el
 20 alcohol anterior es tiofeno, el derivado sulfona XX
 correspondiente se puede obtener por oxidación del compuesto
 tiofeno XIX con ácido 3-cloroperoxibenzoico (MCPBA) (Esquema
 de Reacción 5).

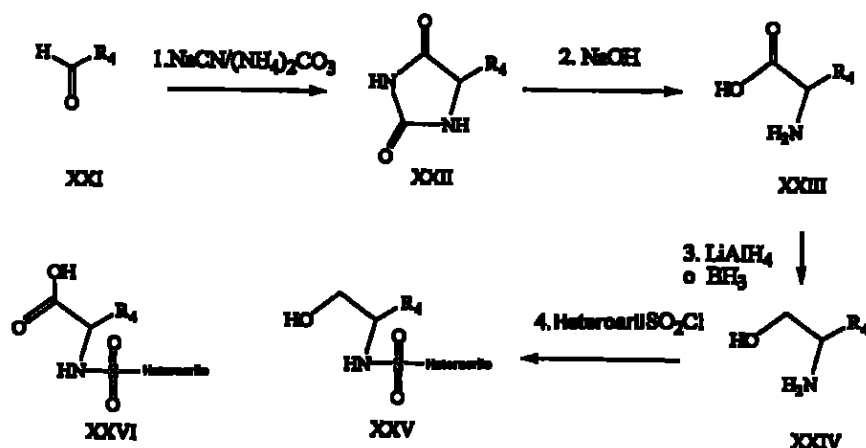
Esquema de Reacción 5



5

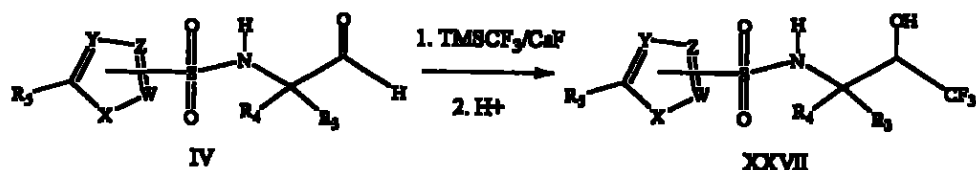
Una preparación alterna de sulfonamidas derivadas de 1,2-aminoalcoholes no naturales, utiliza la modificación Bucherer de la síntesis de α -aminoácido Strecker (Esquema de Reacción 6). En esta ruta, un aldehído XXI se hace reaccionar con anión de cianuro y carbonato de amonio para proporcionar la hidantoína XXII, la cual es hidrolizada al α -aminoácido XXIII. Este compuesto es entonces reducido a XXIV y sulfonilado para proporcionar los compuestos deseados de Fórmula XXV. Alternativamente, el aminoácido XXIII 10 intermediario puede ser primero sulfonilado para proporcionar XXVI el cual es entonces reducido a XXV. Los productos racémicos XXIII, XXV, o XXVI pueden ser resueltos al enantiómero S deseado usando metodología estándar por uno de habilidades en la técnica.

Esquema de Reacción 6



Para sulfonamidas derivadas de 1,2-aminoalcoholes
 en las series de alcoholes secundarios con $\text{R}_1=\text{H}$ y $\text{R}_2=\text{CF}_3$
 (compuesto XXVII), se ha contemplado un método de
 preparación, que se resume en el Esquema de Reacción 7,
 partiendo del aldehído IV (preparado como en el Esquema de
 Reacción 1).

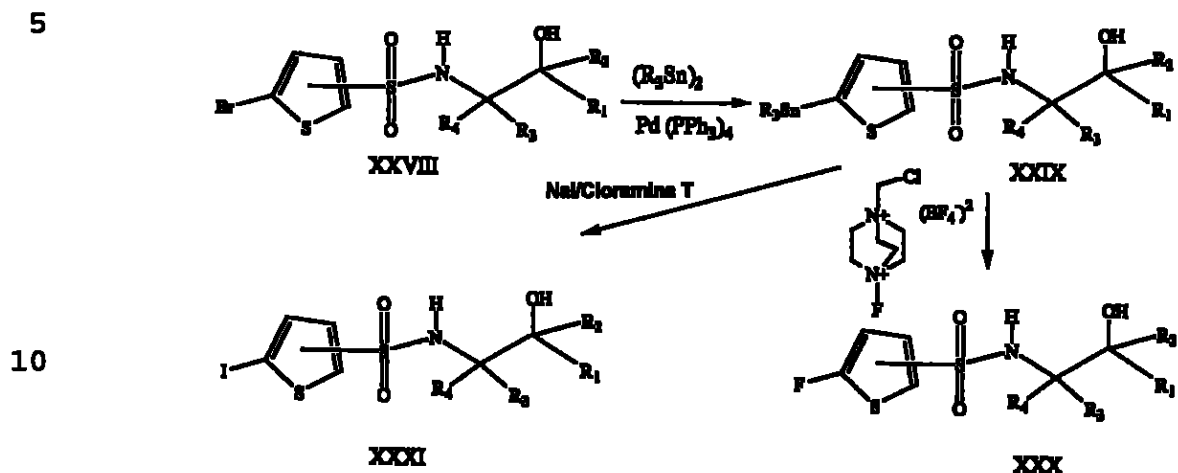
Esquema de Reacción 7



Cuando el heterociclo unido a la sulfonamida en el
 alcohol anterior es tiofeno, los derivados 5-yodo y 5-fluor-
 tiofeno correspondientes, se pueden obtener por conversión
 del derivado XXVIII 5-bromo-tiofeno (obtenido como en el
 Esquema de Reacción 1) a un intermediario XXIX 5-
 trialquilestaño-tiofeno, el cual puede ser convertido a ya
 sea el 5-yodo-tiofeno (XXXI) por tratamiento con yoduro de

sodio y cloramina T o el análogo de 5-fluor-tiofeno (XXX) por tratamiento con el reactivo SELECTFLUOR® (Aldrich Chem Co.) (Esquema de Reacción 8).

Esquema de Reacción 8



Otro método para preparar 1,2-aminolacoholes de N-sulfonilo quiralmemente puros derivados de α -aminoácidos, se resume en el Esquema de Reacción 9. Este método involucra inicialmente formación de la α,β -amida insaturada XXXIV del auxiliar quiral Evans del bromuro de bromoacetilo XI, vía una secuencia de reacción Horner-Emmons. La adición conjugada de un organocuprato y protonación del anión enolato resultante proporciona XXXV, el cual es entonces convertido al enolato correspondiente y electrofílicamente aminado con azida de trisilo para proporcionar el intermediario clave XXXVI (*J. Am. Chem. Soc.* 109:6881-6883 (1987)). El intermediario de azida XXXVI es entonces hidrolizado al ácido α -azido XXXVII y reducido al α -aminoácido quiralmemente puro XXXVIII, el cual

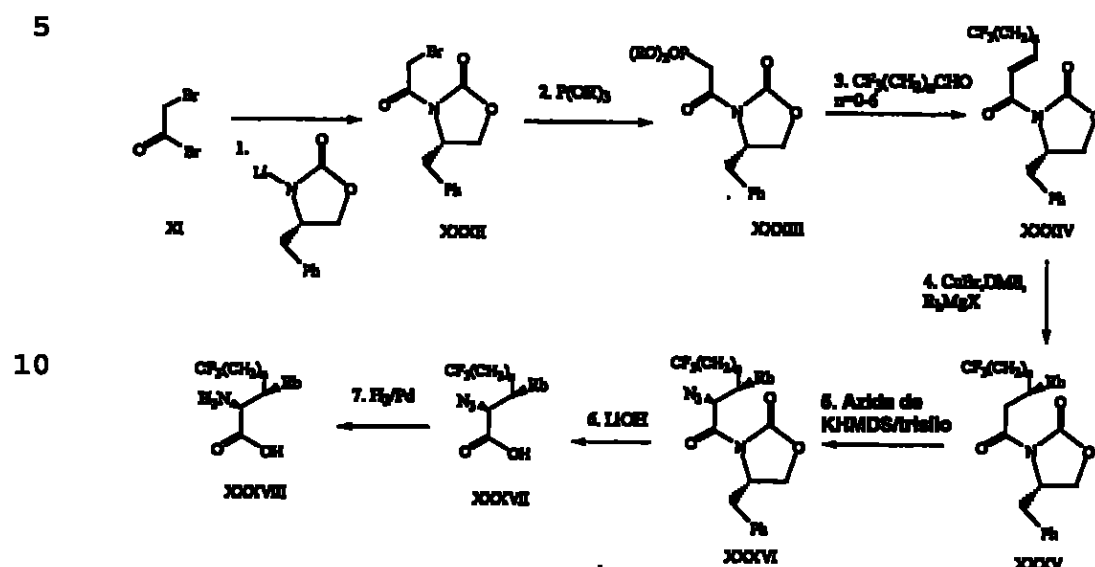
15

20

25

puede ser convertido a 1,2-amino alcoholes de N-sulfonilo correspondientes, por métodos previamente descritos anteriormente (por ejemplo, Esquemas de Reacción 2 ó 3).

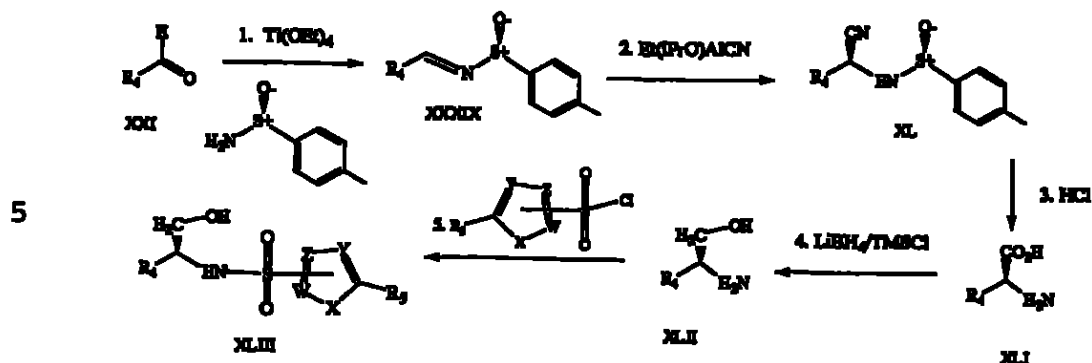
Esquema de Reacción 9



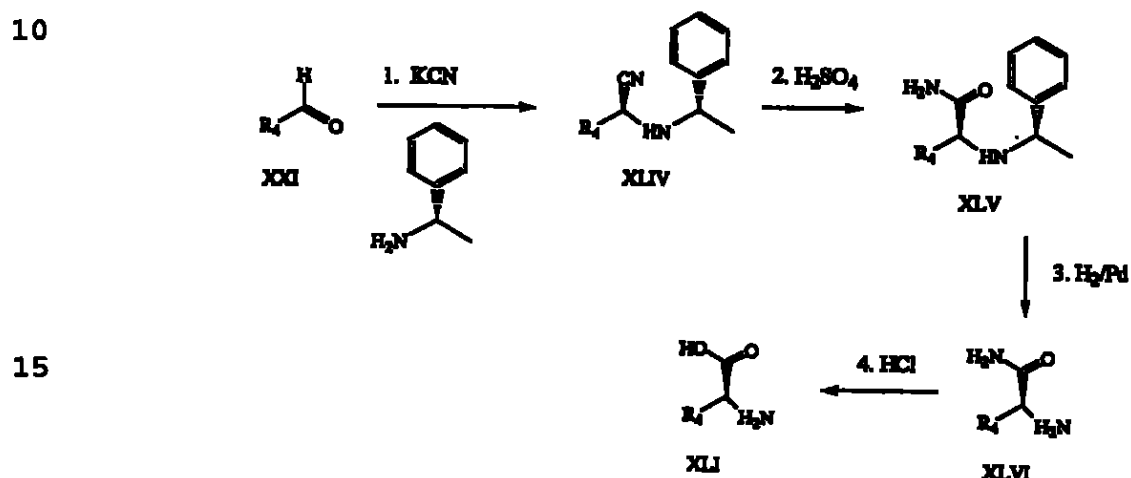
Finalmente, los α -aminoácidos XLI quiralmemente puros, uno de los precursores sintéticos posibles de 2-amino alcoholes de N-sulfonilo XLIII, pueden también ser preparados utilizando variantes asimétricas de la síntesis de α -aminoácidos Strecker como se resume en los Esquemas de Reacción 10 (*J. Org. Chem.* 61:440-441 (1996)) y 11 (*J. Org. Chem.* 54:1055-1062 (1989)).

50

Esquema de Reacción 10



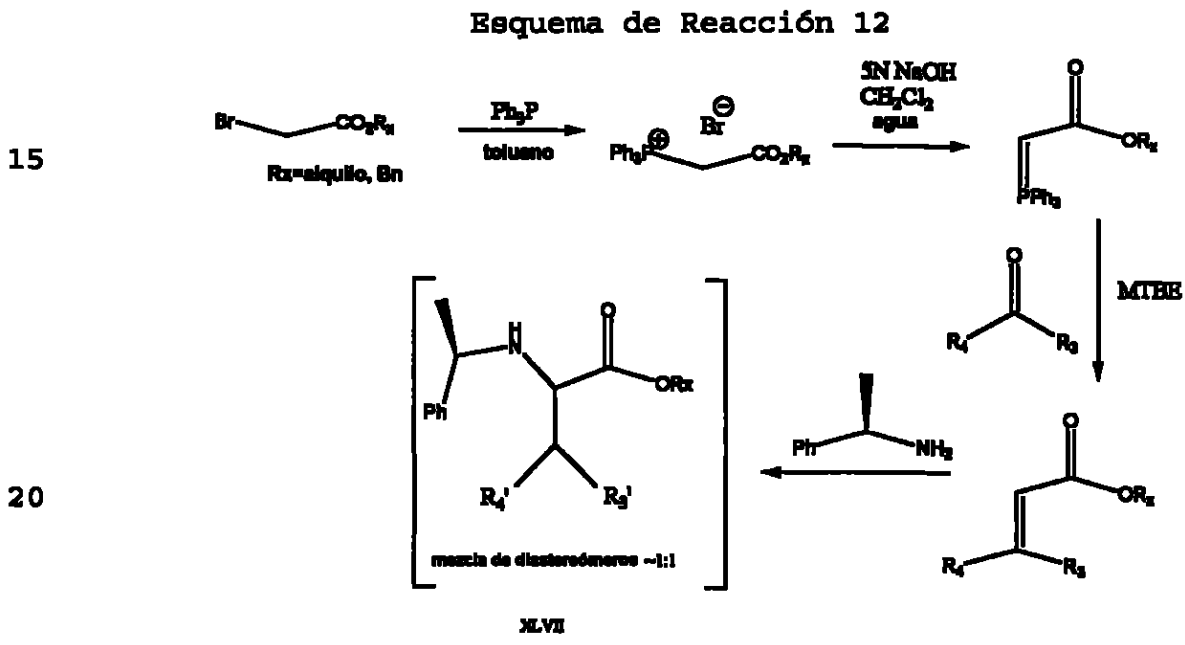
Esquema de Reacción 11



Un método para preparar compuestos que contienen sulfonamidas heterocíclicas que contienen fluor o trifluoroalquilo quiralmemente puros de conformidad con la Fórmula (I) se resumen en los Esquemas de Reacción 12 y 13. El Esquema de Reacción 12 resume procedimientos descritos en la literatura para la formación de un aminoéster adecuado XLVII [W. H. Vine, et al, *J Med Chem.* 1981, 24: 1043-1047 y R. Keese, et al, *Synthesis*, 1996, 695-696]. Basados en la

61

literatura y las enseñanzas en este documento, uno de
habilidades en la técnica reconocerá que, dependiendo del
aminoéster deseado, uno puede fácilmente seleccionar otros
aldehídos de trifluormetilo en la etapa 3 dependiendo de los
5 sustituyentes seleccionados para R_4' y R_3' , otros auxiliares
quirales en la etapa 4, o utilizar otros reactivos,
sustituyentes u otras condiciones de reacción en cualquiera
de las etapas resumidas. Sin embargo, si R_3' no es igual a
 R_4' , entonces una mezcla de los isómeros de olefina se
10 obtiene en la etapa 3 del Esquema de reacción 12, el cual
requiere separación antes de la Etapa 4.



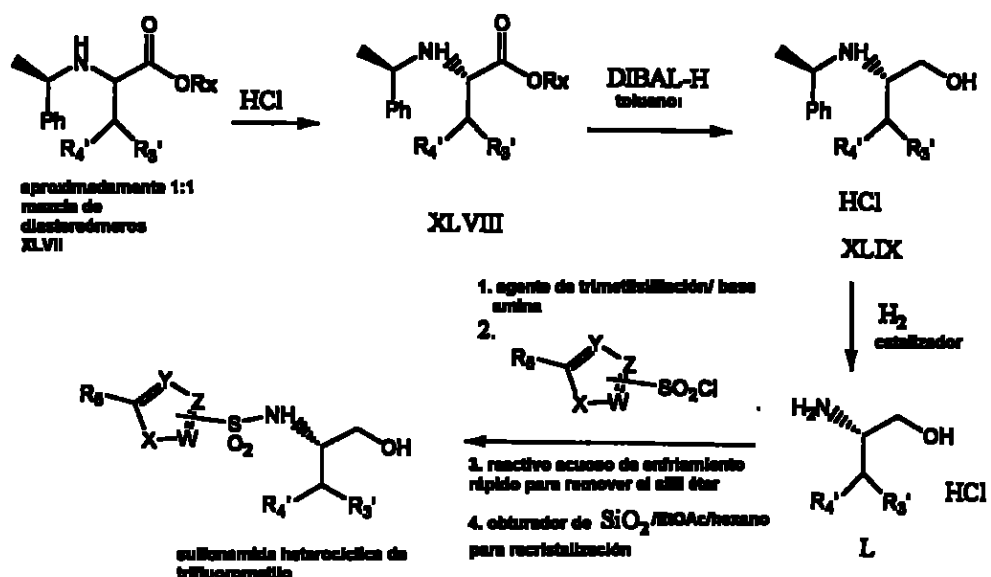
En el Esquema de Reacción 13, el aminoéster XLVIII
se filtra; se ha encontrado que la recristalización en esta
25 etapa, la cual se describe en la literatura como esencial, no

se requiere. El aminoéster intermediario XLVIII es convertido al N-bencil amino alcohol con DIBAL-H. El N-bencil amino alcohol XLIX es hidrogenado en la presencia de un catalizador adecuado para proporcionar un aminoalcohol L. El catalizador es removido vía filtración y la solución concentrada a un sólido. El aminoalcohol L es sulfonilado con BSA/trietilamina/DMAP (u otro agente adecuado, por ejemplo, TMSCl/amina base) y un cloruro de sulfonilo heterocíclico deseado. La reacción se enfría rápidamente para remover el grupo silil éter (por ejemplo, con HCl/THF acuoso) y se filtra (por ejemplo, usando un obturador de SiO₂) con acetato de etilo/hexano en una proporción la cual permite la cristalización de la sulfonamida heterocíclica que contiene trifluormetilo quiralmente puro de Fórmula (I) de la invención.

15

Esquema de Reacción 13

20



25

Además de ser útiles para preparar los compuestos de la invención, el método del Esquema de Reacción 13 puede ser fácilmente usado para la preparación de compuestos trifluoroalquilo, que incluyen trifluormetilo y que contienen fluor. Más particularmente, este método puede ser útil para preparar otras sulfonamidas que contienen trifluoroalquilo, trifluormetilo o fluor a partir de una mezcla diastereomérica de un aminoéster que tiene al menos, un centro quiral y al menos, un grupo trifluoroalquilo o fluor unido al menos a un centro quiral a través de un grupo alquilo o al menos un grupo fluor unido a un grupo cicloalquilo. Como se define aquí, el grupo alquilo puede ligar uno o más trifluoroalquilos al centro quiral directamente. Alternativamente, el trifluoroalquilo puede ser ubicado en un sustituyente de un grupo alquilo sustituido.

Los compuestos de la invención pueden también ser preparados haciendo reaccionar un alcohol secundario V con clorocromato de piridinio (PCC) o el reactivo de priodinano Dess Martin [D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.*, 48:4155 (1983)] para proporcionar el aldehído LI correspondiente (Esquema de Reacción 14) .

Esquema de Reacción 14



5

Otro método para preparar compuestos de sulfonamida heterocíclicos trifluormetilados o fluorados incluye, tratar un aldehído trifluormetilado o fluorado con un agente de deshidratación y una sulfonamida quiral para formar una sulfonamida quiral trifluormetilado o fluorado. Uno de

10 habilidades en la técnica podrá fácilmente ser capaz de determinar un agente de deshidratación adecuado para uso en el presente método que incluye, sin limitación, etóxido de titanio, sulfato de magnesio o tamices moleculares tales como

15 matices moleculares 4Å. La sulfonamida quiral trifluormetilada o fluorada, puede entonces ser tratada con un agente de cianación para formar un α -amino nitrilo trifluormetilado o fluorado diastereomérico, respectivamente. La selección del agente de cianación para uso en la presente

20 invención está dentro de uno de habilidades en la técnica y puede incluir cianuro de etil isopropoxi aluminio, entre otros. El α -amino nitrilo diastereomérico trifluormetilado o fluorado, puede entonces ser aislado y opcionalmente purificado usando técnicas conocidas por aquellos de

25 habilidades en la técnica. Alternativamente, el α -amino

nitrito diastereomérico trifluormetilado o fluorado, puede ser hidrolizado a un α -aminoácido trifluormetilado o fluorado, respectivamente, usando técnicas y agentes conocidos para aquellos de habilidades en la técnica. El α -aminoácido trifluormetilado o fluorado puede entonces ser reducido a β -aminoalcohol trifluormetilado o fluorado, respectivamente, usando técnicas y agentes conocidos por aquellos de habilidades en la técnica. El β -aminoalcohol trifluormetilado o fluorado puede hacerse reaccionar con un cloruro de sulfonilo heterocíclico para formar la sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada correspondiente de la presente invención.

En una modalidad, la invención se refiere a un método para preparar un compuesto de sulfonamida heterocíclico trifluormetilado o fluorado, el método incluye las etapas de:

(a) filtrar una mezcla diastereomérica de un aminoéster, dicho aminoéster que tiene al menos un centro quiral y al menos, un grupo trifluormetilo o fluor unido al menos a un centro quiral a través de un grupo alquilo;

(b) tratar el aminoéster con DIBAL-H en tolueno para proporcionar N-bencilaminoalcohol;

(c) hidrogenar el N-bencilamino alcohol con un catalizador y proporcionar un aminoalcohol;

4

(d) sulfatar el amino alcohol de (c) con un cloruro de sulfonilo heterocíclico; y

(e) cristalizar el producto sulfonilado de (d) para proporcionar el compuesto de sulfonamida heterocíclica trifluormetilado o fluorado quiralmente puro.

En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a un método para preparar un compuesto de sulfonamida cíclica trifluormetilada o fluorada, el método incluye las etapas de:

(a) tratar un aldehído trifluormetilado o fluorado con un agente de deshidratación y una sulfonamida quiral para formar una sulfonamida quiral trifluormetilada o fluorada;

(b) tratar dicha sulfonamida quiral trifluormetilada o fluorada con un agente de cianación para formar un α -amino nitrilo diastereomérico trifluormetilado o fluorado.

(c) hidrolizar dicho α -amino nitrilo diastereomérico trifluormetilado o fluorado a un α -aminoácido trifluormetilado;

(d) reducir dicho α -aminoácido trifluormetilado o fluorado a un β -amino alcohol trifluormetilado o fluorado; y

(e) hacer reaccionar dicho β -amino alcohol trifluormetilado o fluorado con un cloruro de sulfonilo heterocíclico para formar dicha sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada.

Métodos de Uso

Los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la producción beta amiloide. En estudios preliminares usando ensayos específicos de proteasas, compuestos ejemplares de
5 Fórmula (I) han sido mostrados por presentar inhibición específica con respecto a la actividad proteasa. De este modo, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento y prevención de una variedad de condiciones en las cuales la modulación de los niveles beta amiloides
10 proporciona un beneficio terapéutico. Tales condiciones incluyen, por ejemplo, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, amiloidosis sistémica, Enfermedad de Alzheimer (EA), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, miositis de cuerpos de inclusión,
15 síndrome de Down, deterioro cognitivo medio (MCI), entre otros.

Además, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser utilizados en la generación de reactivos útiles en diagnosis de condiciones asociadas con niveles normales de beta
20 amiloide. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser usados para generar anticuerpos, los cuales podrían ser útiles en una variedad de ensayos de diagnóstico. Métodos para generar anticuerpos monoclonales, policlonales, recombinantes y sintéticos o fragmentos de los mismos, son
25 bien conocidos por aquellos de habilidades en la técnica.

(Véase por ejemplo, E. Mark and Padlin, "Humanization of Monoclonal Antibodies", Chapter 4, *The Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 113, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Springer-Verlag (Junio, 1994); Kohler and Milstein y las muchas modificaciones de los mismos conocidas; Solicitud de Patente PCT No. PCT/GB85/00392; Publicación de Solicitud de Patente Británica No. GB2188638A; Amit et al., *Science*, 233:747-753 (1986); Queen et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 86:10029-10033 (1989); Publicación de Patente Internacional No. W090/07861; y Riechmann et al., *Nature*, 332:323-327 (1988); Huse et al, *Science*, 246:1275-1281 (1988)). Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) pueden ellos mismos ser usados en tales ensayos de diagnóstico. Con respecto del reactivo seleccionado (por ejemplo, anticuerpo o compuesto de Fórmula (I)), los formatos de diagnóstico adecuados incluyen, por ejemplo, ensayos de radioinmunoensayos e inmunosorbentes ligados a la enzima (ELISA), son bien conocidos para aquellos de habilidades en la técnica y no son una limitación en esta modalidad de la invención.

La actividad inhibitoria beta amiloide de muchos de los compuestos de la presente invención, se ha determinado usando el Ensayo de Liberación del Represor (RRA). Véase tabla 5 abajo. Un compuesto es considerado activo en RRA si conduce al menos a un incremento de 1.5 veces en la actividad de luciferasa a 20 µg/mL y no es tóxico.

✓
A

Adicionalmente, los métodos de selección *in vivo* y libres de células, celulares, para detectar inhibidores de la producción beta amiloide, son bien conocidos en la técnica. Tales ensayos pueden incluir radioinmunoensayos y ensayo
5 inmunosorbente ligado a la enzima (ELISA), entre otros. Véase por ejemplo, P.D. Mehta, et al., *Techniques in Diagnostic Pathology*, vol. 2, eds., Bullock et al, Academic Press, Boston, páginas 92-112 (1991), Solicitud de Patente Internacional No. WO 98/22493, Patente Europea no. 0652009, y
10 Patentes Estadounidenses Nos. 5,703,129 y 5,593,846. La selección de un ensayo de selección *in vitro* o *in vivo* apropiado, no es una limitación de la presente invención.

Formulación Farmacéutica

Los compuestos de esta invención pueden ser
15 administrados a un sujeto por cualquier ruta deseable, tomando en consideración la condición específica por la cual ha sido seleccionado. Por sujeto, significa cualquier mamífero adecuado, que incluye humanos, animales domésticos (por ejemplo, caninos y felinos) y ganado, los cuales han
20 sido reconocidos por tener o en riesgo de tener una o más de las condiciones por las cuales la modulación de niveles beta amiloides es deseable. De este modo, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de un número de condiciones humanas y veterinarias. Como se usa
25 aquí, "prevención" abarca prevención de síntomas en un sujeto

quien ha sido identificado en riesgo para la condición, pero aún no ha sido diagnosticado con la mismo y/o quien aún no ha presentado algunos síntomas de la misma.

Estos compuestos pueden ser proporcionados o administrados por cualquier ruta adecuada de suministro, por ejemplo, oral, inyección, inhalación (que incluye oral, intranasal e intratecal), intravenosa, subcutánea, intramuscular, sublingual, intracranial, epidural, intratraqueal, rectal, vaginal, entre otras. Más deseablemente, los compuestos son suministrados oralmente, por inhalación o por una ruta parenteral adecuada. Los compuestos pueden ser formulados en combinación con portadores farmacéuticos convencionales que son fisiológicamente compatibles. Opcionalmente, uno o más de los compuestos de la invención pueden ser mezclados con otros agentes activos.

Portadores fisiológicamente compatibles adecuados pueden ser fácilmente seleccionados por uno de habilidades en la técnica. Por ejemplo, portadores sólidos adecuados incluyen, entre otros, una o más sustancias las cuales pueden también actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares de compresión, atadores o agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, el cual está en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido.

En tabletas, el ingrediente activo es mezclado con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactadas en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferiblemente contienen hasta 5 99% del ingrediente activo. Portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato dicálcico o de calcio, estearato de magnesio, talco, almidón, azúcares (que incluyen por ejemplo, lactosa y sucrosa), celulosa (que incluyen por ejemplo, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio), 10 polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión, resinas de intercambio iónico y caolína.

Pueden ser usados portadores líquidos en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede ser 15 disuelto o suspendido en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos o sales o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como 20 solubilizadores, emulsificadores, amortiguadores, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmo-reguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para administración oral y parenteral incluyen, agua (particularmente que contiene aditivos como 25 anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa,

preferiblemente solución de carboximetil celulosa de sodio),
alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes
polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y
aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado, aceite de
5 maní, aceite de maíz, aceite de semilla de cacahuete, y
aceite de sésamo). Para administración parenteral, el
portador puede también ser un éster aceitoso tal como oleato
de etilo y miristato de isopropilo. Son usados portadores
líquidos estériles en composiciones en forma líquida estéril
10 para administración parenteral.

Opcionalmente, los aditivos habitualmente empleados
en la preparación de las composiciones farmacéuticas, pueden
ser incluidos en las composiciones de la invención. Tales
componentes incluyen por ejemplo, endulzantes u otros agentes
15 saborizantes, agentes colorantes, preservativos y antioxidantes,
por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones
o suspensiones estériles pueden ser utilizadas mediante, por
ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.
20 Soluciones estériles pueden también ser administradas
intravenosamente. La administración oral puede ser ya sea en
forma de composición líquida o sólida.

Adecuadamente, cuando se preparan para uso como un
inhalante, las composiciones farmacéuticas son preparadas
25 como dosis de unidad de fluido usando un compuesto de la

invención y un vehículo farmacéutico adecuado para suministro por una bomba de rocío atomizante, o por polvo seco para insuflación. Para uso como aerosoles, el compuesto de la invención es formulado para y envasado en un recipiente en aerosol presurizado junto con un propulsor gaseoso o licueficado, por ejemplo, diclorodifluormetano, dióxido de carbono, nitrógeno, propano y similares, con los componentes usuales tales como cosolventes y agentes humectantes, como puede ser necesario o deseable. Por ejemplo, la invención se proporciona para suministro de una dosis medida para inhalación oral o intranasal en una, dos o más activaciones. Sin embargo, otros métodos de suministro adecuado pueden ser fácilmente determinados.

Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como tabletas o cápsulas. En tal forma, la composición es sub-dividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampolletas, jeringas prellenadas o saquillos que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta misma, o pueden ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma envasada.

Como se describe aquí, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente útil de un compuesto de la invención es aquella cantidad de un compuesto el cual

alivia los síntomas de la enfermedad, por ejemplo, EA, o el cual previene el comienzo de los síntomas, o el comienzo de síntomas más severos. Las cantidades útiles de un compuesto pueden variar dependiendo de la formación y ruta de suministro. Por ejemplo, cantidades superiores pueden ser suministradas oralmente cuando el compuesto es formulado para inyección o inhalación, para suministrar una cantidad biológicamente equivalente del fármaco. Adecuadamente, una dosis individual (es decir, por unidad) de un compuesto de la invención está en el intervalo desde aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ hasta aproximadamente 10 g/kg. Sin embargo, debido a que los compuestos de la invención tienen bioactividad mejorada comparada con compuestos similares que carecen de los sustituyentes trifluoroalquilo o fluor de la invención, estas dosis pueden adecuadamente ser seleccionados de un intervalo inferior, por ejemplo, desde aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ hasta aproximadamente 200 mg/kg más preferiblemente 10 $\mu\text{g/kg}$ hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$ hasta aproximadamente 1 mg/kg. Deseablemente, estas cantidades se proporcionan en una base diaria. Sin embargo, la dosificación a ser usada en el tratamiento o prevención de un déficit cognitivo específico u otra condición puede ser subjetivamente determinada por la atención del especialista. Las variables involucradas

incluyen el déficit cognitivo específico y el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente. Por ejemplo, basados en el perfil de actividad y potencia de los compuestos de esta invención, una dosis de partida de aproximadamente 375 hasta 5 500 mg por día con incremento gradual en la dosis diaria hasta aproximadamente 1000 mg por día, puede proporcionar el nivel de dosificación deseado en el humano.

Alternativamente, el uso de dispositivos de liberación sostenida puede ser deseable, para evitar la 10 necesidad del paciente a tomar medicamentos en una base diaria. "Liberación sostenida" es definida por retardar la liberación de un agente activo, es decir, un compuesto de la invención, hasta después de la colocación en un ambiente de suministro, seguido por una liberación sostenida del agente a 15 un tiempo después. Aquellos de habilidades en la técnica conocen dispositivos de liberación sostenida adecuados. Ejemplos de dispositivos de liberación sostenida adecuados incluyen, por ejemplo, hidrogeles (véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,266,325; 4,959,217; y 20 5,292,515), una bomba osmótica, tal como se describe por Alza (Patentes Estadounidenses Nos. 4,295,987 y 5,273,752) o Merck (Patente Europea No. 314,206), entre otras; materiales de membrana hidrofóbicas, tales como etilenmetracrilato (EMA) y etilenvinilacetato (EVA); sistemas de polímeros 25 bioresorbibles (véase, por ejemplo, Solicitud de Patente

Internacional No. WO 98/44694, Bioxid and Cellomeda; Patentes Estadounidenses Nos. 5,756,127 y 5,854,388); otros dispositivos de implantes bioresorbibles han sido descritos por estar compuestos de, por ejemplo, poliésteres, polianhídridos, o copolímeros de ácido láctico/ácido glicólico (véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 5,817,343 (Alkermes Inc.)). Para uso en tales dispositivos de liberación sostenida, los compuestos de la invención pueden ser formulados como se describe en este documento.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un kit farmacéutico para suministro de un producto. Adecuadamente, el kit contiene envasados o un recipiente con el compuesto formulado para la ruta de suministro deseado. Por ejemplo, si el kit es designado para administración por inhalación, puede
15 contener una suspensión que contiene un compuesto de la invención formulado para suministro en aerosol o rocío de una dosis predeterminada por inhalación. Adecuadamente, el kit contiene instrucciones en la dosificación y un inserto con respecto al agente activo. Opcionalmente, el kit puede además
20 contener instrucciones para monitorear niveles de circulación de producto y materiales para realizar tales ensayos que incluyen, por ejemplo, reactivos, placas de cavidades, recipientes, marcadores o etiquetas y similares. Tales kits son fácilmente envasados en una manera adecuada para
25 tratamiento de una indicación deseada. Por ejemplo, el kit

puede también contener instrucciones para uso de la bomba por rocío u otro dispositivo de suministro.

Otros componentes adecuados a tales kits serán fácilmente aparentes para uno de habilidades en la técnica, tomando en consideración la indicación deseada y la ruta de suministro. Las dosis pueden ser repetidas diariamente, semanalmente o mensualmente, por una longitud predeterminada de tiempo como se prescribe.

EJEMPLOS

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la producción y actividad de los compuestos representativos de la invención, y para ilustrar su funcionamiento en un ensayo de selección. Uno de habilidades en la técnica apreciará que aunque reactivos y condiciones específicas son resumidos en los siguientes ejemplos, estos reactivos y condiciones no son una limitación de la presente invención.

EJEMPLO 1

5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

A. Método 1

1. 2-metil-4,4,4-trifluorbutanal

A 2-metil-4,4,4-trifluor-1-butanol (7.5 g, 53 mmol) en cloruro de metileno (CH_2Cl_2) (125 mL) a 0°C, se agregó periodinano de Dess-Martin (26.5 g, 63.3 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 25°C y se agitó por 20 minutos. A esta mezcla se agregó éter dietílico (Et₂O - 200 mL), seguida por una solución de Na₂S₂O₃ (29.0 g, 185 mmol) en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) (200 mL) y 100 mL de
5 agua. La mezcla blanca lechosa se agitó hasta que ambas fases fueron homogéneas. Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y Na₂S₂O₃ acuoso 1N (25 mL) y se secó usando sulfato de magnesio (MgSO₄). Los solventes fueron removidos por destilación a
10 presión atmosférica para dar 2-metil-4,4,4-trifluorbutanal (6.5 g, 88%). El espectro de resonancia magnética nuclear ¹H (RMN) igualó aquel el cual se reportó en la literatura (*J. Fluorine Chem.* 36:163-170 (1987)).

2. 5-(3,3,3-trifluor-1-metilpropil)imidazolidin-
15 2,4-diona

A cianuro de sodio (18.4 g, 375 mmol) y carbonato de amonio (39.0 g, 500 mmol) en H₂O (450 mL), se agregó 2-metil-4,4,4-trifluorbutanal (17.5 g, 125 mmol) en etanol (350 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C por 17 horas. Después de
20 enfriamiento a 25°C, aproximadamente 500 mL del solvente se removieron *in vacuo*. El HCl concentrado se agregó para acidificar la mezcla a un pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 y se formó un precipitado. La mezcla se filtró y se lavó con HCl acuoso 1 N para dar 5-(3,3,3-trifluor-1-metilpropil)imidazolidin-2,4-
25 diona como un sólido blanco (15.5 g, 59%).

Espectro de Masas (-ESI): 309 (M-H)⁻.

Anal: Calculado para C₁₇H₁₉F₃N₃O₂ C, 40.01; H, 4.32; N, 13.33.

Encontrado C, 39.91; H, 4.10; N, 13.20.

3. *N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluoriso-leucina*

Se disolvió 5-(3,3,3-trifluor-1-metilpropil)imidazolidin-2,4-diona (15.54 g, 73.95 mmol) en una solución de 150 mL de hidróxido de sodio acuoso (NaOH-11.83 g, 295.8 mmol). La solución se calentó por microondas en un recipiente sellado por 1 hora. (Condiciones de microondas: 15 minutos a aproximadamente 100% de potencia, 150°C, 50 psi, después 5 min a 0% potencia, después 15 minutos a aproximadamente 100% de potencia, 150°C, 50 psi, después secuencia repetida). Se removió hidróxido de amonio y agua de la mezcla de reacción *in vacuo* y el aminoácido crudo resultante y mezcla de NaOH se usaron en la siguiente reacción sin purificación adicional.

El aminoácido crudo y la mezcla de NaOH se disolvieron en 300 mL de agua. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0°C en un baño helado. Se disolvió cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (17.6 g, 81 mmol) en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) y se agregó por goteo a la mezcla de reacción durante 0.5 horas. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a 25°C y se agitó por 16 horas. El THF se removió *in vacuo* y después la mezcla se

acidificó a pH de aproximadamente 1 con HCl 1N acuoso. Después de aproximadamente 15 minutos, un precipitado comenzó a quebrarse de la mezcla blanca lechosa. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió a 0°C por 1 hora y después se filtró. Lo
 5 precipitado se lavó con HCl acuoso 1N para dar N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluorisoileucina como un sólido blanco (15.2 g, 56%).

Espectro de Masas (-ESI): 364 (M-H)⁻.

Anal: Calculado para C₁₆H₁₁F₃NO₄S₂ C, 32.84; H, 3.03; N, 3.83

10 Encontrado: C, 32.45; H, 2.94; N, 3.79.

4. 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

A N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluorisoileucina (15.2 g, 41.6 mmol) en THF (500 mL) a 0°C, se agregó una solución de complejo de tetrahidrofuran borano 1M en THF (208 mL, 208 mmol) por goteo. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó por 18 horas. Después se enfrió rápidamente lentamente con
 20 una solución de AcOH al 10% en MeOH (100 mL). Los volátiles se removieron *in vacuo*. El residuo entonces se disolvió en acetato de etilo (EtOAc) (500 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 100 mL), se secó usando sulfato de sodio (Na₂SO₄), y se concentró a un sólido blanco (13.3 g, 91%
 25 rendimiento). Los diastereómeros fueron separados por CLAR

(columna de gel de sílice, 3:7 MTBE-hexano, el diastereómero 1 eluye a 10.9 min, el diastereómero 2 eluye a 15.3 min). El diastereómero 2 se resolvió en enantiómeros puros por SFC quiral preparativo [chiralpak AD; 3:7 isopropanol-dióxido de carbono, el enantiómero 1 eluye a 4.5 min y el enantiómero 2 eluye a 5.6 minutos]. El enantiómero 1 entonces se recristalizó con EtOAc/heptano, 1:4 para dar 5-cloro-N-[(1S, 2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida, pf 136-137°C.

10 $[\alpha]_D^{25} = +45.62^\circ$ (c= 1% de SOLUCIÓN, MeOH).

Espectro de masas (-ESI): 350 (M-H)⁻.

Anal: Calculado para C₁₀H₁₃ClF₃NO₃S₂ C, 34.14; H, 3.72; N, 3.98.

Encontrado: C, 34.12; H, 3.45; N, 3.88.

B. Método 2

15 1. (4R)-4-bencil-3-(4,4,4-trifluorbutanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de ácido 4,4,4-trifluorbutírico (10.00 g, 70.38 mmol) en THF (150 mL) a -78°C se agregó trietilamina (10.3 mL; 73.9 mmol) y cloruro de pivaloilo (9.1 mL; 74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó por 1.5 h. En un matraz separado, se agregó una solución de n-BuLi (31 mL, 2.5 M en hexano, 77 mol) durante 10 minutos a una solución a -78°C de (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (13.7 g, 77.4 mmol) en THF (150 mL) y la mezcla se agitó por 1 hora.

25

La suspensión viscosa del anhídrido mezclado se enfrió a -78°C , y se vertió a través de un embudo de adición en la solución de oxazolidinona litiada. La mezcla se dejó calentar gradualmente a 25°C durante la noche. La mezcla
 5 entonces se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con HCl acuoso 1N (500 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (500 mL), NaCl acuoso saturado (500 mL), después se secó (Na_2SO_4) y concentró. La cromatografía instantánea (eluyente: 1:4 EtOAc-hexano) proporcionó (4R)-4-bencil-3-(4,4,4-trifluorbutanoil)-
 10 1,3-oxazolidin-2-ona (18.29 g, 86%) como un aceite incoloro.
 $[\alpha]_D^{25} = -89.10^{\circ}$ ($c = 1\%$ de SOLUCIÓN, DMSO).

Espectro de masa (-ESI): 300 (M-H) $^{-}$.

Anal: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ C, 55.84; H, 4.68; N, 4.65

Encontrado: C, 56.03; H, 4.67; N, 4.62.

15 2. (4R)-4-bencil-3-[(2R)-4,4,4-trifluor-2-metilbutanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (57 mL, 1.0 M en THF, 57 mmol) en THF (250 mL) a -40°C , se agregó (4R)-4-bencil-3-3(4,4,4-trifluorbutanoil)-1,3-
 20 oxazolidin-2-ona (15.60 g, 51.78 mmol) en THF (250 mL) por goteo durante 15 minutos. Después de 1 hora, se agregó yodometano (4.2 mL, 67 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se calentó a -20°C por aproximadamente 20 minutos. La mezcla se enfrió rápidamente con cloruro de
 25 amonio acuoso saturado (NH_4Cl) (300 mL) y después se extrajo

con EtOAc (2 x 300 mL), se secó usando Na_2SO_4 , y se concentró. La cromatografía instantánea (eluyente: 1:9 EtOAc-hexano) proporcionó (4R)-4-bencil-3-[(2R)-4,4,4-trifluor-2-metilbutanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (12.04 g, 74%) como un aceite incoloro.

5 $[\alpha]_D^{25} = -98.68^\circ$ (c=1 % de SOLUCIÓN, DMSO).

Espectro de masas (+EI): 315 (M+H)⁺.

Anal: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ C, 57.14; H, 5.11; N, 4.44.

Encontrado: C, 57.18; H, 5.24; N, 4.38.

3. (2R)-4,4,4-trifluor-2-metilbutan-1-ol

10 Una solución de borohidruro de litio (23 mL, 2.0 M en THF, 45 mmol), se agregó por goteo a una solución de (4R)-4-bencil-3-[(2R)-4,4,4-trifluor-2-metilbutanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (12.9 g, 40.9 mmol) y agua (810 μL , 45.0 mmol) en éter dietílico (200 mL) a 0°C. La mezcla de reacción
15 se dejó calentar a 25°C y, después de 1 hora, se enfrió a 0°C y se enfrió rápidamente con NaOH 1N acuoso (124 mL). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó hasta que ambas capas fueron homogéneas. Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó usando MgSO_4 y se
20 concentró. La cromatografía instantánea (eluyente: 3:7 éter-petéter) proporcionó (2R)-4,4,4-trifluor-2-metilbutan-1-ol (5.05 g, 87%) como un aceite incoloro. La ^1H RMN fue idéntica aquella la cual se encontró en la literatura (*J. Med. Chem.* 37:1282-1297 (1994)).

4. (S)-N-[(3R)-metil-4,4,4-trifluor-butiliden]-p-toluensulfonamida

A (2R)-4,4,4-trifluor-2-metilbutan-1-ol (2.90 g, 20.4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) a 0°C, se agregó periodinano Dess-Martin (10.24 g, 24.49 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó por 1 hora. Esta mezcla entonces se diluyó con éter dietílico (50 mL) y se agregó a Na₂S₂O₃ (11.29 g, 71.44 mmol) disuelto en una solución saturada de NaHCO₃ acuoso (100 mL). La mezcla blanca lechosa se agitó hasta que ambas capas fueron homogéneas. Las fases se separaron y el extracto orgánico se secó (MgSO₄) y filtró para dar una solución de (2R)-4,4,4-trifluor-2-metilbutanal el cual se usó en la siguiente etapa sin remoción de solventes.

15 A la solución de aldehído crudo se agregó etóxido de titano (IV) (15 mL, 20% de Ti, 82 mmol), seguida por (S)-(+)-toluensulfonamida (3.48 g, 22.4 mmol) y la solución se calentó a reflujo por 3 horas. La mezcla entonces se enfrió a 0°C y se agregó agua (75 mL) para precipitar las sales de titanio. La suspensión se filtró a través del reactivo de Celite® y la pasta filtrada se lavó con CH₂Cl₂. Las capas de lo filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄ y se concentraron. La cromatografía instantánea 25 (eluyente: 1:9 EtOAc-hexano) proporcionó (S)-N-[(3R)-metil-

4,4,4-trifluor-butiliden]-p-toluensulfonamida (3.03 g, 54%)
como un aceite amarillo.

Espectro de Masa (-ESI): 276 (M-H)⁺.

5. N-[(1S,2R)-1-ciano-4,4,4-trifluor-2-metilbutil]-
5 4-metilbencensulfonamida

A cianuro de dietilaluminio (16 mL, 1.0 M en
tolueno, 16 mmol) en THF (40 mL) a 0°C, se agregó isopropanol
(i-PrOH) (840 µL, 11.0 mmol). Después de 15 minutos, esta
solución se agregó a -78°C de (S)-N-[(3R)-metil-4,4,4-
10 trifluor-butiliden]-p-toluensulfonamida (3.03 g, 10.9 mmol)
en THF (60 mL). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción
se calentó a 25°C. Después de 1 hora, la cromatografía de
capa delgada (CCP-1:9 EtOAc-hexano) indicó el consumo del
material iniciador. La mezcla se enfrió a -78°C y se agregó
15 cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL). La suspensión
resultante se filtró a través del reactivo Celite®, y la
almohadilla de filtro se lavó con EtOAc (100 mL). Las capas
de lo filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con
EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando
20 Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla cruda, de conformidad con
¹H RMN fue una mezcla 1:3 de diastereómeros, fue precipitada
con éter dietílico/hexanos y el producto se colectó. Dos
cultivos adicionales del producto se obtuvieron por
repetición del procedimiento de precipitación en el filtrado
25 concentrado. Se obtuvo N-[(1S,2R)-1-ciano-4,4,4-trifluor-2-

metilbutil]-4-metilbencensulfonamida (2.34 g, 70%), como un diastereómero único.

$[\alpha]_D^{25} = +35.46^\circ$ (c = 1% de SOLUCIÓN, CHCl_3).

Espectro de masas (+ESI): 305 (M+H)⁺.

5 Anal: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ C, 51.31; H, 4.97; N, 9.20.

Encontrado: C, 51.16; H, 4.96; N, 9.08.

6. Clorhidrato de 5,5,5-trifluor-L-alloisoleucina

Una suspensión de N-[(1S,2R)-1-ciano-4,4,4-trifluor-2-metilbutil]-4-metilbencensulfonamida (2.34 g, 7.69 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (75 mL), se calentó a reflujo por 18.5 horas. Después del enfriamiento a 25°C, la mezcla de reacción se lavó con éter dietílico varias veces. La capa acuosa se concentró para dar una mezcla de 5,5,5-trifluor-L-alloisoleucina, NH_4Cl , y ácido toluensulfónico (2.35 g). El ácido crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de masas (-ESI): 309 (M-H)⁻.

7. (2S, 3R)-2-amino-5,5,5-trifluor-3-metilpentan-1-ol

A una solución de borohidruro de litio (7.7 mL, 2.0 N en THF, 15 mmol) en THF (20 mL) a 0°C, se agregó clorotrimetilsilano (3.9 mL; 31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25°C, después de 30 minutos, se agregó por goteo a 0°C una suspensión de la sal de clorhidrato del aminoácido crudo (7.7 mmol) en THF (60 mL). La mezcla se calentó a 25°C, y después de 21 h, se enfrió con metanol (MeOH). Los

volátiles fueron removidos in vacuo para dar un residuo el cual se disolvió en aproximadamente 50 mL de NaOH 1N acuoso, se extrajo con cloroformo (CHCl₃) (4x75 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a (2S,3R)-2-amino-5,5,5-trifluor-3-metilpentan-1-ol como un aceite amarillo (1.07 g, 81%). Espectro de masas (+ESI):172 (M+H)⁺.

8. 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

A (2S,3R)-2-amino-5,5,5-trifluor-3-metilpentan-1-ol (1.07 g, 6.25 mmol) y trietilamina (0.87 mL, 6.2 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) a 0°C, se agregó por goteo a una solución de 5-clorotiofen-2-sulfonilcloruro (1.34 g, 6.25 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó por 24 horas. Se diluyó entonces con EtOAc (100 mL) y se lavó con HCl 0.1N acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando Na₂SO₄ y concentraron. La cromatografía instantánea (eluyente: 3:7 EtOAc-hexanos) proporcionó 5-cloro-N-[(1S, 2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida (1.66 g, 75%) como un sólido blanco. La recristalización (EtOAc-heptano, 1:4) proporcionó agujas blancas (1.39 g, 84% de recuperación), pf 136-137°C.

Anal: Calculado para C₁₀H₁₃ClF₃NO₂S₂ C, 34.14; H, 3.72; N, 3.98.

25 Encontrado: C, 34.24; H, 3.97; N, 3.87.

C. Método 3

1. (4S)-4-bencil-3-(bromoacetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de S-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (20.0 g, 112.86 mmol) en THF (200 mL), se agregó nBuLi (2.5M en hexanos, 47.4 mL, 118.51 mmol) por goteo a -78°C. La solución se agitó a -78°C por 30 minutos, seguida por la adición de bromuro de bromoacetilo (25.0 g, 10.81 mL, 124.15 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y CCD (1:2 EtOAc-hexanos) indicó que la reacción fue completa. Se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para obtener un aceite marrón crudo (34 g). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyente: 1:4 EtOAc-hexanos, para proporcionar (4S)-4-bencil-3-(bromoacetil)-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro (33.2 g, 98.6%). Espectro de masas (-ESI): 297 (M-H)⁻.

2. Dimetil-2-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetilfosfonato

Se calentó (4S)-4-bencil-3-(bromoacetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (33.0 g, 110.68 mmol) y trietilfosfito (39.2 mL, 33.2 mmol) a 120°C por 18 horas. Se tomó una alícuota y la CCD (1:2 EtOAc-hexanos) indicó que la reacción se completó. La reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con acetato

de etilo (200 mL) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener dimetil-2-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetilfosfonato como un
5 aceite amarillo crudo (36 g, 99-3%). Espectro de masas (-ESI): 326 (M-H)⁻.

3. (4S)-4-bencil-3-[(2E)-5,5,5-trifluorpent-2-enoil]1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de dimetil-2-[(4S)-4-bencil-2-oxo-
10 1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetilfosfonato (36 g, 109.97 mmol) en THF (200 mL), se agregó KHMDS (0.5 M, 242 mL, 120.97 mmol) a -78°C. La solución se dejó calentar a 25°C durante 30 minutos y se agregó 3,3,3-trifluorpropionaldehído (13.55 g, 120.97 mmol) a -20°C. La solución se dejó calentar a 25°C
15 durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la CCD (1:2 EtOAc-hexanos), indicó que la reacción se completó. La reacción se enfrió rápidamente por adición de NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró y
20 concentró para obtener un aceite ligeramente marrón (32.1 g). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyente: 1:6 EtOAc-hexano, para proporcionar (4S)-4-bencil-3-[(2E)-5,5,5-trifluorpent-2-enoil]1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro (17.7 g, 55.1%).
25 Espectro de masas (-ESI): 312 (M-H)⁻.

Anal: Calculado para $C_{15}H_{14}NF_3O_3$ C, 57.51; H, 4.50; N, 4.47.

Encontrado: C, 57.05; H, 4.75; N, 4.52.

4. (4S)-4-bencil-3-[(3S)-5,5,5-trifluor-3-metilpentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona

5 Una suspensión de complejo de bromuro de cobre (I)-
sulfuro de dimetilo (9.45 g, 45.96 mmol) en THF (200 mL) y
sulfuro de dimetilo (100 mL) como co-solvente, se enfrió a -
40°C y se agregó bromuro de metilmagnesio (30.64 mL, 91.93
mmol) por goteo por 10 minutos. La suspensión se agitó por 40
10 minutos mientras se calienta a -15°C. La suspensión verdosa
se enfrió a -40°C y (4S)-4-bencil-3-[(2E)-5,5,5-trifluorpent-
2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (12 g, 38.30 mmol) se agregó por
goteo como una solución en THF (15 mL) a -40°C. La reacción
se dejó calentar a 25°C durante la noche (18 h). La reacción
15 se enfrió rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). Se
formó un precipitado. Se filtró, el licor madre se diluyó con
EtOAc (250 mL) y la capa orgánica se lavó con cloruro de
sodio acuoso saturado ($NaCl$ - 100 mL). La capa orgánica se
secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró para obtener un semi-
20 sólido crudo. El semi-sólido crudo no fue soluble en CH_2Cl_2 ,
MeOH y EtOAc, preferiblemente soluble en dimetilsulfóxido
(DMSO). El producto crudo se trató con HCl 1N (100 mL) y la
capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 150 mL). La capa orgánica
se secó sobre $MgSO_4$, filtró, concentró para obtener un aceite
25 amarillo (12.1 g). El producto crudo se purificó por

cromatografía instantánea, eluyente: 1:4 EtOAc-hexano, para proporcionar (4S)-4-bencil-3-[(3S)-5,5,5-trifluor-3-metilpentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro (8.2 g, 67.8%).

5 Espectro de Masas (+ESI): 330 (M+H)⁺.

Anal: Calculado para C₁₆H₁₉NF₃O₃ C, 58.36; H, 5.51; N, 4.25.

Encontrado: C, 58.36; H, 5.70; N, 4.19.

5. (S)-3-[(2S,3R)-2-azido-5,5,5-trifluor-3-metilpentanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona

10 Una solución de (4S)-4-bencil-3-[(3S)-5,5,5-trifluor-3-metilpentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (8.2 g, 24.90 mmol) en THF (100 mL) se enfrió a -78°C y se agregó KHMDS (hexametildisilazano de potasio - 59.7 mL, 29.88 mmol) por goteo durante un periodo de 10 minutos. Después de la
15 agitación a -78°C por 1 hora, una solución pre-enfriada (-78°C, 50 minutos) de azida de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (10.1 g, 32.37 mmol), se agregó vía cánula durante un periodo de 10 minutos. Después de unos
20 10 minutos adicionales a -78°C, se agregó ácido glacial acético (6.7 mL, 112.05 mmol) todo una vez a través de un embudo. Después de 5 minutos a -78°C, se agregó acetato de potasio anhidro (9.77 g, 99.6 mmol). El baño a -78°C se disminuyó y la mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). La mezcla de reacción se diluyó con
25 EtOAc (200 mL) y la fase orgánica se lavó con fosfato de

potasio acuoso saturado monobásico (2x100 mL) y NaCl acuoso saturado (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para obtener un aceite amarillo (9.5 g). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyente: 1:4 EtOAc-hexano, para proporcionar (S)-3-[(2S,3R)-2-azido-5,5,5-trifluor-3-metilpentanol]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro (7.2 g, 73.7%). Espectro de masas (-ESI): 342 (M-N₂)⁻.

6. Ácido (2S,3R)-2-azido-5,5,5-trifluor-3-metilpentanoico

10 A una solución de (S)-3-[(2S,3R)-2-azido-5,5,5-trifluor-3-metilpentanol]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (7.2 g, 19.44 mmol) en THF:H₂O (3:1, 120 mL) en atmósfera de N₂, se agregó monohidruro de hidróxido de litio (LiOH) (1.63 g, 38.88 mmol) a 0°C. La reacción se monitoreó por CCD (1:2 EtOAc/Hex). Después de 3 h, se agregó NaHCO₃ sólido (6.0 g). La suspensión se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y H₂O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). El EtOAc contiene los auxiliares quirales y se dejó de lado. Las 15 capas de NaHCO₃ combinadas fueron acidificadas a un pH de menos de 2. La capa acuosa acidificada se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para obtener ácido (2S,3R)-2-azido-5,5,5-trifluor-3-metilpentanoico como un aceite amarillo (3.2 g, 98%). 20 Espectro de masas (-ESI): 183 (M-N₂)⁻.

7. 5,5,5-trifluor-L-alloisoleucina

Ácido (2S-3R)-2-azido-5,5,5-trifluor-3-metilpentanoico (3.2 g, 17.27 mmol), 10% paladio en carbono (0.79 g), ácido glacial acético (37 mL) y agua (90 mL) se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (40 psi) y se sacudió en hidrogenador Parr. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla del reactivo Celite® el cual se enjuagó bien con H₂O (20 mL). Lo filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc (200 mL), filtró y lavó una vez más con EtOAc (200 mL) después se secó para dar 5,5,5-trifluor-L-alloisoleucina como un sólido blanco (2.7 g, 965). Espectro de masas (-ESI): 184 (M-H)⁻.

Anal: Calculado para C₆H₁₀NF₃O₂ + 0.12 HCl C, 38.13; H, 5.50; N, 6.94.

Encontrado: C, 38.03; H, 5.38; N, 7.39.

8. (2S,3R)-2-amino-5,5,5-trifluor-3-metilpentan-1-ol

A una solución agitada de borohidruro de litio (14.5 mL de una solución 2M en THF, 29 mmol) a 0°C, se agregó clorotrimetilsilano (7.38 mL; 58 mmol) por goteo durante un periodo de 30 minutos. Se removió el baño helado y la suspensión resultante se agitó a 25°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó 5,5,5-trifluor-L-alloisoleucina (2.7 g, 16.98 mmol) en porciones

como un sólido durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 25°C conforme el baño helado fusionaba. Después de 3 días a 25°C, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó cuidadosamente metanol
5 (22 mL) durante un periodo de 30 minutos. La solución se agitó a 25°C por unos 40 minutos adicionales, después se concentró bajo presión reducida en un baño de agua a 60°C. La suspensión resultante se hizo básica con hidróxido de sodio al 20% (10 mL). Se agregó agua (10 mL), y la capa acuosa completa se extrajo con
10 cloruro de metileno (100 mL) y se secó sobre MgSO₄. La fase orgánica se filtró y evaporó para producir (2S, 3R)-2-amino-5,5,5-trifluor-3-metilpentan-2-ol como un aceite crudo (2.6 g, 89.6%). Espectro de masas (-ESI): 170 (M-H)⁻.

9. 5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida
15

A una solución agitada de (2S,3R)-2-amino-5,5,5-trifluor-3-metilpentan-1-ol (2.6 g, 15.18 mmol), trietilamina (4.2 mL, 30.38 mmol) y cloruro de metileno (50 mL), enfriada a 0°C, se agregó cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (4.8 g, 18.22 mmol) como
20 una solución en cloruro de metileno (5 mL) por goteo. Después de 15 minutos, el baño helado se removió y la reacción se dejó alcanzar 25°C durante la noche. La reacción se enfrió rápidamente vertiéndola en solución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL) y cloruro de metileno adicional (150 mL). Las fases orgánicas se
25 separaron y se lavaron secuencialmente con solución HCl 1N,

95

H₂O, salmuera y se secó sobre MgSO₄. La fase orgánica se filtró y evaporó para producir un aceite crudo (6.1 g) que se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo-hexano, 1-6 como eluyente. Esto produce el compuesto del título 5-cloro-N[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido amorfo blanco (5.15 g, 96.4%). El producto contiene impurezas. El sólido amorfo blanco se purificó además por recristalización de 1:4 EtOAc-heptano. La mezcla de solventes se agregó a 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida, calentada para obtener una solución, se deja enfriar a 25°C por 3 horas y después se almacena a 0°C por 19 horas. Un precipitado sólido blanco cristalino se filtró, y se lavó con heptano enfriado en hielo para obtener un sólido cristalino blanco (2.7 g, 40.9%). El material recristalizado todavía contiene impurezas. El sólido blanco (2.7 g) se purificó además por CLAR pre-quiral [SFC; AD, 25 x 0.46 cm; fase móvil, 8:2 hexano-I-PrOH (1 mL/min)] para obtener 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido cristalino blanco, pf 132-133°C (0.93 g, 14.1%, pureza quiral 100%, pureza analítica 100%).

Espectro de masas (-ESI): 350 (M-H)⁻.

Anal: Calculado para C₁₆H₁₃ClF₃NO₂S₂ C, 34.14; H, 3.72; N, 3.98.

Encontrado C, 34.44; H, 3.70; N, 3.74.

En un estudio comparativo entre el compuesto de este ejemplo y un compuesto similar el cual carece de los

26.

grupos trifluormetilo y difiere en la estereoquímica del centro C-2, pero es de otro modo idéntico, el compuesto de este ejemplo demuestra estabilidad metabólica significativamente prolongada (vida media de ~193 minutos contra 12.7 minutos), en un ensayo de metabolismo de microsoma de hígado de rata Fase I.

En un estudio comparativo entre el compuesto de este ejemplo y el análogo correspondiente, el cual carece de los grupos trifluormetilo, el compuesto de este ejemplo demuestra estabilidad metabólica significativamente prolongada en un ensayo de metabolismo de microsoma de hígado de rata (vida media de 14 minutos contra 2 minutos), ratón (vida media de 10 minutos contra 2 minutos), humano (vida media de 22 minutos contra 13 minutos) y perro (21 minutos contra 4 minutos) Fase 1 y 2.

De este modo, el compuesto de la invención permanece en la circulación por un periodo de tiempo prolongado que su análogo correspondiente no CF₃, incrementando su biodisponibilidad.

EJEMPLO 2

5-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida

A. Método 1

1. (4S)-4-bencil-3-[(3S)-3-etil-5,5,5-trifluorpentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Una suspensión de complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (1.26 g, 6.13 mmol) en THF (20 mL) y

sulfuro de dimetilo (10 mL) como co-solvente, se enfrió a -40°C y se agregó bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico, 4.08 mL, 12.26 mmol) por goteo por 10 minutos. La suspensión se agitó por 40 minutos, mientras se calentó a -

5 15°C. La suspensión verdosa se enfrió a -40°C y se agregó (4S)-4-bencil-3-[(2E)-5,5,5-trifluoropent-2-enoil]1,3-oxazolidin-2-ona (preparado como en el Ejemplo 1: método 3, Parte C) (1.6 g, 5.10 mmol) por goteo como una solución en THF (5 mL) a -40°C. La reacción se dejó calentar a 25°C

10 durante la noche (18 horas). La reacción se enfrió rápidamente con NH₄Cl acuoso saturado (20 mL). Se formó un precipitado el cual se filtró completamente. El licor madre se diluyó con EtOAc (250 mL) y el extracto orgánico se lavó con NaCl acuoso saturado (100 mL). El extracto orgánico se

15 secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para obtener un semi-sólido crudo. El semi-sólido crudo no fue soluble en CH₂Cl₂, MeOH, o EtOAc, pero fue parcialmente soluble en DMSO. El producto crudo se trató con HCl 1N (100 mL) y la solución acuosa se lavó con EtOAc (2x150 mL). La capa orgánica se secó

20 sobre MgSO₄, filtró y concentró para obtener un aceite amarillo (1.41 g). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyente: 1:4 EtOAc-hexano, para proporcionar (4S)-4-bencil-3-[(3S)-3-etil-5,5,5-trifluoropentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro (0.96 g, 55%).

25 Espectro de masas (+ESI): 344 (M+H)⁺.

Anal: Calculado para $C_{17}H_{20}NF_3O_3$ C, 59.47; H, 5.87; N, 4.08.

Encontrado: C, 59.58; H, 5.91; N, 4.03.

2. (S)-3-[(2S,3R)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluoropentanol]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona

5 A una solución de (4S)-4-bencil-3-[(3S)-3-etil-5,5,5-trifluoropentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0.9 g, 2.62 mmol) en THF (10 mL) enfriada a -78°C , se agregó por goteo durante un periodo de 10 minutos KHMDS (0.5 M en tolueno, 6.3 mL, 3.14 mmol). Después de agitar a -78°C por 1 hora, una
10 solución pre-enfriada (-78°C , 50 minutos) de azida de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (1.04 g, 3.38 mmol) en 20 mL de THF, se agregó vía cánula durante un periodo de 10 minutos. Después de unos 10 minutos adicionales a -78°C , se agregó ácido glacial acético (0.7 mL, 11.79 mmol), todo una vez a través de
15 un embudo. Después de 5 minutos a -78°C , se agregó acetato de potasio anhidro (1.07 g, 10.48 mmol). El baño a -78°C se disminuyó y la mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 horas). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con fosfato de potasio acuoso
20 saturado monobásico (2x100 mL) y NaCl acuoso saturado (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró para obtener un aceite amarillo (1.09 g). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluente: 1:4 EtOAc-hexano, para proporcionar (S)-3-[(2S,3R)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluoropentanol]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite
25

incoloro (0.587 g, 59%). Espectro de masas (-ESI): 357 (M-N₂)⁻.

3. Ácido (2S,3R)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluorpentanoico

A una solución de (S)-3-[(2S,3R)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluorpentanol]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (287 mg, 0.746 mmol) en THF:H₂O (3:1, 4 mL) bajo una atmósfera de N₂, se agregó monohidrato de LiOH (62.66 mg, 1.49 mmol) a 0°C. La reacción se monitoreó por CCD (1:2 EtOAc/Hex), después de 3 horas, se agregó NaHCO₃ (1.0 g) sólido. La suspensión se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL) y H₂O (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La capa orgánica se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). El EtOAc contiene el auxiliar quiral y se dejó aparte. Los extractos acuosos combinados fueron acidificados a pH de menos de 2, extraídos con EtOAc (3 x 50 mL), secados sobre MgSO₄, filtrados y concentrados para obtener ácido (2S,3R)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluorpentanoico como un aceite amarillo (130 mg, 94%). Espectro de masas (-ESI): 197 (M-N₂)⁻.

4. (2S,3R)-2-amino-3-etil-5,5,5-trifluorpentan-1-ol

A una suspensión gris de hidruro de litio y aluminio (LAH-110.6 mg, 2.91 mmol) en THF (2 mL) a 0°C, se agregó por goteo durante 5 minutos, ácido (2S,3R)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluorpentanoico (130 mg, 583 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar a 25°C por 19 horas. La reacción se enfrió por adición secuencial de H₂O (0.5 mL),

NaOH 1N (1.5 mL) y H₂O (0.5 mL) a 0°C. Lo precipitado blanco que se formó después de 5 horas, se filtró completamente, el solvente orgánico se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para obtener (2S, 3R)-2-amino-3-etil-5,5,5-trifluoropentan-1-ol como un aceite crudo (120 mg, 96%). Espectro de masas (+ESI): 186 (M+H)⁺.

5. *5-Cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida*

A una solución agitada de (2S,3R)-2-amino-3-etil-5,5,5-trifluoropentan-1-ol (120 mg, 0.701 mmol), trietilamina (0.1 mL, 1.4 mmol) y cloruro de metileno (50 mL), enfriada a 0°C, se agregó cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (220 mg, 0.841 mmol) como una solución en cloruro de metileno (5 mL), por goteo. Después de 15 minutos, el baño helado se removió y la reacción se dejó alcanzar 25°C durante la noche. Se agregó cloruro de metileno adicional (15 mL) y la mezcla de reacción se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturado (25 mL). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con solución de HCl 1N, H₂O, salmuera y se secó sobre MgSO₄. La fase orgánica se filtró y evaporó para producir un aceite crudo (0.36 g) que se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo-hexano, 1-4 como eluyente. Esto proporcionó el compuesto del título 5-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida como un aceite (125 mg, 53%). El aceite (125 mg)

se purificó además por CLAR pre-quiral [SFC; AD, 25 x 0.46 cm; fase móvil, 8:2 hexan-ipa (1 mL/min)] para obtener 5-

cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido
5 cristalino blanco (0.15 mg, 6.4%, pureza quiral 100%, pureza analítica 100%).

Espectro de masas (-ESI): 364 (M-H)⁻.

Anal: Calculado para C₁₁H₁₅NCIF₃O₃S₂ + 0.24 C₄H₈O₂ C, 37.50; H, 4.08; N, 3.73.

10 Encontrado: C, 37.12; H, 4.41; N, 3.62.

B. Método 2

1. Ácido 2-etil-4,4,4-trifluorbutírico

Una solución de diisopropilamina (17.1 g, 169 mmol) en THF (180 mL), se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó n-
15 butil litio (n-BuLi - 67.6 mL, 2.5 M en hexano) por goteo durante 15 minutos y la solución resultante se agitó por 0.5 horas a 0°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se enfrió a -78°C, y se agregó ácido 4,4,4-trifluorbutírico (10.0 g, 70.4 mmol) en THF (20 mL) por goteo durante 0.5
20 horas. La solución resultante se agitó por una 0.5 hora adicional a -78°C. Después de este periodo de tiempo, se agregó yoduro de etilo (6.19 mL, 77.4 mmol) por goteo durante 15 minutos. La solución resultante se agitó por 15 minutos a -78°C, después se calentó a 25°C por 24 horas. Después de
25 este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se enfrió

rápidamente por adición lenta de H_2O (~20 mL). Después de la concentración, el residuo se acidificó a pH 1 con HCl ac. 2N y después se extrajo con Et_2O (400 mL). La capa orgánica entonces se secó usando MgSO_4 . Después de la concentración,
5 el residuo resultante se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

2. 2-etil-4,4,4-trifluorbutanol

Una solución de LAH (2.74 g, 72.3 mmol) en Et_2O (230 mL) se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó ácido 2-
10 etil-4,4,4-trifluorbutírico (12.3 g, 72.3 mmol) en Et_2O (20 mL) por goteo, y la solución se agitó por 15 minutos a 0°C y después 2 horas a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la solución se enfrió rápidamente con la adición por goteo de H_2O (2.74 mL), 15% de NaOH (2.74 mL), y H_2O (8.22 mL) con
15 agitación eficiente. Se agregó Na_2SO_4 sólido al solvente seco, y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. La suspensión resultante se filtró y la pasa de filtro se lavó con Et_2O en exceso. Después de la concentración, el producto crudo se purificó por el instrumento de cromatografía Biotage Flash™
20 40, eluyente: 20:80 hasta 30:70 Et_2O :PE para obtener 2-etil-4,4,4-trifluorbutanol como un aceite (6.18 g, 55% de rendimiento para las dos etapas).

3. 2-etil-4,4,4-trifluorbutil aldehído

Una solución de 2-etil-4,4,4-trifluorbutanol (6.18
25 g, 39.6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), se agitó bajo nitrógeno a

0°C. Se agregó reactivo de periodinano Dess-Martin (20.16 g, 47.5 mmol) en una porción y la solución se agitó por 1 hora a 0°C. Después de unas 5 horas adicionales a 25°C, la reacción se completó por RMN. La solución se diluyó con Et₂O (100 mL), y a esta solución se agregó Na₂S₂O₃ (55 g) en NaHCO₃ ac. sat. (100 mL). La mezcla resultante se agitó por 0.5 h. Las capas líquidas fueron separadas y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. adicional (50 mL) y salmuera (50 mL) y después se secó usando Na₂SO₄. La mayoría del solvente se removi6 vía destilación usando una columna Vigreux (matraz calentado a aproximadamente 50 hasta aproximadamente 55° C y temperatura principal igual a aproximadamente 38°C). El residuo resultante en el matraz de reacción se us6 directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional (aldehído muy volátil).

4. 5-(1-etil-3,3,3-trifluorpropil)-imidazolidin-2,4-diona

Una solución de 2-etil-4,4,4-trifluorbutil aldehído crudo (6.10 g, 39.6 mmol) en H₂O (100 mL), se agitó a 0°C. A esta solución se agregó cianuro de sodio (5.82 g, 119 mmol), carbonato de amonio (15.2 g, 158 mmol), y EtOH (100 mL). La mezcla de reacción se calent6 a 90°C por 3 días. Después de enfriamiento a 25°C y concentración, el residuo resultante se acidific6 a un pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 con HCl concentrado. El sólido el cual se form6, se filtr6

104

completamente, se lavó con HCl 2N y exceso de H₂O, y después se secó en una bomba a vacío durante la noche para proporcionar (1-etil-3,3,3-trifluorpropil)-imidazolidin-2,4-diona (2.74 g, 31% de rendimiento por dos etapas). Espectro de Masas (+ESI): 225 (M+H)⁺ y (-ESI): 223 (M-H)⁻.

5. Ácido 2-[(5'-cloro-2'-tienil)sulfonilamino]-3-etil-5,5,5-trifluorpentanoico

Una solución de 5-(1-etil-3,3,3-trifluorpropil)-imidazolidin-2,4-diona (1.76 g, 7.85 mmol) en 20 mL de NaOH ac. (1.26 g, 31.4 mmol), se calentó por microondas en un recipiente sellado por 0.5 horas (condiciones de microondas: 15 minutos a aproximadamente 100% de potencia, 50 psi; después 5 min a 0% de potencia; después 15 minutos a aproximadamente 100% de potencia, 150°C, 50 psi). Después de enfriamiento a 25°C, se removieron agua y amoníaco de la mezcla de reacción *in vacuo*, y la mezcla de sal de sodio de aminoácido crudo resultante se disolvió en H₂O (15 mL). A esta solución a 0°C se agregó THF (25 mL), seguida por cloruro de 5-cloro-tiofen-2-sulfonilo (1.87 g, 8.64 mmol) en THF (5 mL) por goteo. Después de 18 horas a 25°C, la reacción se concentró y el residuo se acidificó a pH de 1 con HCl acuoso 2N. Esta capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 100 mL), y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera (20 mL) y se secó usando MgSO₄. Después de la concentración, el residuo crudo se recristalizó de EtOAc:hexanos para remover los

derivados. La concentración del filtrado proporcionó el producto como un sólido (1.31 g, 44%). Espectro de masas (+ESI): 380 (M+H)⁺ y (-ESI): 378 (M-H)⁻.

6. 5'-Cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2'-sulfonamida

Una solución de ácido 2-[(5'-cloro-2'-tienil)sulfonilamino]-3-etil-5,5,5-trifluoropentanoico (2.19 g, 5.77 mmol) en THF (60 mL), se agitó bajo nitrógeno a 25°C. Se agregó complejo Borano-THF (23.1 mL; 1.0 M en THF) por goteo, y la solución resultante se agitó por 18 horas a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se completó por CCD (10:90 MeOH:CHCl₃). La mezcla de reacción se enfrió por adición lenta de ácido acético al 10% (HOAc) en MeOH (80 mL). Después de la concentración, el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3x20 mL) y salmuera (20 mL), y después se secó usando Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto crudo (2.20 g) se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: 20:80 hasta 30:70 EtOAc:PE para obtener uno de dos pares de mezclas racémicas (0.623 g). Este compuesto fue entonces purificado además usando condiciones de CLAR quiral (la columna Chiracel™ AD; 25 x 2.2 cm, 254 nm, 0.5 mL inyecciones; fase móvil: 25 mL/min 12% MeCN en hexano; el producto es de un pico, R_f = 6.7, >99.9% de pureza), para proporcionar 4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2'-

sulfonamida de 5'-cloro-N-[(1S,2R)-2-etilo enantioméricamente pura como un sólido blanco, pf 128-129°C (0.238 g, 45% de rendimiento relacionado con el enantiómero específico).

Espectro de masas (-ESI): 364 (M-H)⁻.

5 Anal: calculado para C₁₁H₁₅ClF₃NO₂S₂ C, 36.12; H, 4.13; N, 3.83.

Encontrado: C, 26.22; H, 4.20; N, 3.78.

EJEMPLO 3

4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxietil)butil]tiofen-2'-sulfonamida de 5'-Cloro-N-[(1S,2R)-2-etilo

10 A. 4,4,4-trifluor-1-(formil)butil]tiofen-2'-sulfonamida de 5'-Cloro-N-[(1S,2R)-2-etilo

Una solución de 4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2'-sulfonamida de 5'-cloro-N-[(1S,2R)-2-etilo (preparado como en el Ejemplo 2, 0.100 g, 15 0.273 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL), se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó reactivo de periodinano Dess-Martin (0.151 g, 0.355 mmol) en una porción y la solución se agitó por 1 h a 0°C. Después de 1 hora adicional a 25°C, la reacción se completó por CCD (30:70 EtOAc:PE). La solución se diluyó con Et₂O (50 20 mL), y a esta solución se agregó Na₂S₂O₃ (0.363 g) en NHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La mezcla resultante se agitó por 0.5 h. Las capas líquidas fueron separadas, y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. Adicional (5 mL) y salmuera (5 mL) y después se secó (Na₂SO₄). Después de la 25 concentración, el producto crudo se purificó por

cromatografía de placa preparatoria, eluyente: 30:70 EtOAc:PE para obtener 4,4,4-trifluor-1-(formil)butil]tiofen-2'-sulfonamida de 5'-cloro-N-[(1S,2R)-2-etilo como un sólido (0.036 g, 36%).

5 B. 4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxietil)butil]tiofen-2'-sulfonamida de 5'-cloro-N-[(1S,2R)-2-etilo

Una solución de 4,4,4-trifluor-1-(formil)butil]tiofen-2'-sulfonamida de 5'-cloro-N-[(1S,2R)-2-etilo (0.035 g, 0.0962 mmol) en THF (3 mL), se agitó bajo
10 nitrógeno a 0°C. Se agregó bromuro de metil magnesio (0.206 mL, 1.4 M en tolueno:THF) por goteo y la solución resultante se agitó por 1 h a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se completó por CLAR (30:70 EtOAc:PE). La solución se enfrió rápidamente con NH₄Cl acuoso saturado (2
15 mL) y se extrajo con Et₂O (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 mL) y después se secó usando Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía de placa preparatoria, eluyente: 30:70 EtOAc:PE para obtener 4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxietil)butil]tiofen-2'-
20 sulfonamida de 5'-cloro-N-[(1S,2R)-2-etilo, como un sólido blancuzco (0.027 g, 73%).

Espectro de Masas (-ESI): 378 (M-H)⁻.

Anal: calculado para C₁₂H₁₇ClF₃NO₃S₂ C, 37.94; H, 4.51; N, 3.69

25 Encontrado: C, 38.35; H, 4.32; N, 3.29.

EJEMPLO 4

5'-cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propil]tiofen-2'-sulfonamida

A. 3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propilamina

A una solución de 4,4,4,4',4',4'-hexafluor-DL-valina (0.500 g, 2.22 mmol) en THF (20 mL), se agitó bajo nitrógeno a 25°C. Se agregó complejo Borano-THF (6.66 mL, 1.0 M en THF) por goteo, y la solución resultante se agitó por 4 h a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se completó por CCD (10:2:1 EtOAc:EtOH:H₂O). La mezcla de reacción se enfrió rápidamente por adición lenta de 10% de HOAc en MeOH (23 mL). Después de la concentración, el residuo se disolvió en Et₂O (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 20 mL) y salmuera (20 mL), y después se secó usando Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo resultante se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

B. 5'-cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propil]tiofen-2'-sulfonamida

Una solución de 3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propilamina (0.400 g, 1.89 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó trietilamina (Et₃N- 0.369 mL, 2.65 mmol) por goteo, seguida por cloruro de 5-cloro-tiofen-2-sulfonilo (0.492 g, 2.27

mmol) en una porción, y la solución resultante se agitó por 18 h a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se completó por CCD (30:70 EtOAc:PE). Después de enfriamiento rápido con MeOH y concentración, el residuo se recuperó en Et₂O (200 mL) y se lavó con HCl acuoso 1N (20 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL), y después se secó (MgSO₄). Después de la concentración, el producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: 10:90 hasta 30:70 EtOAc:PE para obtener 5'-cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propil]tiofen-2'-sulfonamida como un sólido blancuzco (0.108 g, 14 % de rendimiento por dos etapas, mezcla racémica).

Espectro de masas (-ESI): 390 (M-H)⁻.

Anal: calculado para C₉H₅ClF₆NO₃S₂ C, 27.59; H, 2.06; N, 3.58; Encontrado: C, 28.24; H, 1.90; N, 3.48.

EJEMPLO 5

5'-cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-S-(Hidroximetil)propil]tiofen-2'-sulfonamida

A. 2-amino-3-(trifluormetil)-4,4,4-trifluorbutanoato de metilo

Una solución de 4,4,4,4',4',4'-hexafluor-DL-valina (2.00 g, 8.89 mmol) en CH₂Cl₂:MeOH (4:1, 50 mL) se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó por goteo diazometano de tetrametilsilano (TMS) (5.33 mL, 2.0 M en hexano), y la

solución resultante se agitó por 3 horas a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se completó por CCD (10% MeOH:cloroformo). Después de la concentración, el residuo resultante (1.34 g, 63%) se usó directamente en la siguiente
5 reacción sin purificación adicional.

B. 2-[(5'-cloro-2'-tienil)sulfonilamino]-3-trifluormetil-4,4,4-trifluorbutanoato de metilo

A una solución de 2-amino-3-(trifluormetil)-4,4,4-trifluorbutanoato de metilo (1.34 g, 5.60 mmol) en CH₂Cl₂ (10
10 mL), se agitó bajo nitrógeno a 25°C. Se agregó piridina (10 mL, 126 mmol) por goteo seguida por cloruro de 5-cloro-tiofen-2-sulfonilo (1.82 g, 8.40 mmol) en una porción, y la solución resultante se agitó por 72 h a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción fue completa por CCD (20:80
15 EtOAc:PE). Después de enfriamiento rápido con H₂O, la mezcla se diluyó con Et₂O (200 mL). La capa orgánica se lavó con HCl ac. 1N (20 mL), NaHCO₃ ac. sat. (20 mL), y salmuera (20 mL) y después se secó (MgSO₄). Después de la concentración, el producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía
20 Biotage Flash™ 40, eluyente 5:95 a 25:75 EtOAc:PE para obtener 2-[(5'-cloro-2'-tienil)sulfonilamino]-3-trifluormetil-4,4,4-trifluorbutanoato de metilo como un sólido (1.61 g, 69%).

Espectro de masas (-ES): 418 (M-H)⁻.

C. 5'-Cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-S-(hidroximetil)propil]tiofen-2'-sulfonamida

Una suspensión de LAH (0.146 g, 3.84 mmol) en Et₂O (17 mL), se agitó bajo nitrógeno a 0°C. A esta mezcla se
5 agregó por goteo, 2-[(5'-cloro-2'-tienil)sulfonilamino]-3-trifluormetil-4,4,4-trifluorbutanoato de metilo (1.61 g, 3.84 mmol) en Et₂O (3 mL). Después de la agitación a esta temperatura por 0.25 h, la reacción se completó por CCD (30:70 EtOAc:PE). Esta mezcla (con agitación eficiente), se
10 enfrió rápidamente con la adición por goteo de H₂O (0.146 mL), 15% de NaOH acuoso (0.146 mL), y H₂O (0.438 mL) y después se agitó unas 2 horas adicionales a 25°C. La suspensión resultante se secó (Na₂SO₄) y después se filtró. Después de la concentración, el producto crudo se purificó
15 por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente 5:95 hasta 40:60 EtOAc:PE para obtener 5'-cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propil]-tiofen-2'-sulfonamida como un sólido (0.590 g, 39%, de mezcla racémica). El enantiómero activo, 5'-cloro-N-[3,3,3-trifluor-
20 2-(trifluormetil)-1-S-(hidroximetil)propil]tiofen-2'-sulfonamida (1.185 g), entonces se aisló como un sólido blancuzco (pf 148-150°C) usando CLAR quiral [la columna Chiralpak® AS; 2x25 cm, 254 nm, 0.5 mL inyecciones; fase móvil; 15 mL/min al 8% de IPA en hexano/0.1% TFA (premezcla);
25 el producto es de dos picos, R_t= 12.3, 98.5% pureza].

Espectro de masas (-ESI): 389.9 (M-H)⁻.

Anal: calculado para C₂₇H₂₆ClF₃NO₂S₂ C, 27.59; H, 2.06; N, 3.58.

Encontrado: C, 27.75; H, 1.96; N, 3.47.

En un estudio comparativo entre el compuesto de este ejemplo y un compuesto similar el cual carece de los grupos trifluormetilo pero es de otro modo idéntico, el compuesto de este ejemplo demuestra potencia significativamente superior (aproximadamente 72 hasta aproximadamente 133 veces) en un ensayo celular y estabilidad metabólica significativamente prolongada (vida media de 46 min contra 10 min en un ensayo de metabolismo de microsoma de hígado de ratones transgénicos (Tg2576)). De este modo, el compuesto de la invención puede ser usado en dosis inferiores que los compuestos correspondientes que carecen de los grupos trifluormetilo.

15

EJEMPLO 6

5-cloro-N-[(1R,2S)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida

A. (4R)-4-bencil-3-(bromoacetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de R-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (15.0 g, 84.65 mmol) en THF (200 mL), se agregó nBuLi (2.5M en hexanos, 34 mL; 84.65 mmol) por goteo a -78°C. La solución se agitó a -78°C por 30 minutos y después se agregó bromuro de bromoacetilo (18.65 g, 7.8 mL, 124.15 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la CCD (1:2 EtOAc-hexano) indicó que la reacción

111

fue completa. Se diluyó en acetato de etilo (200 mL) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para obtener un aceite marrón crudo (24.6 g). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyente: 1:4 EtOAc Ac-hexano, para proporcionar (4R)-4-bencil-3-(bromoacetil)-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro (1.99 g, 79.6%). Espectro de masas (+ESI): 300, 299 (M+H)⁺.

b. Dietil-2-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetilfosfonato

Se calentó (4R)-4-bencil-3-(bromoacetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (19.7 g, 66.07 mmol) y trifenilfosfito (33.99 mL, 198.2 mmol) a 120°C por 18 horas. Se tomó una alícuota y la CCD (1:2 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. La reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄, filtró, y concentró para obtener dietil-2-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetilfosfonato como un aceite amarillo crudo (14.27 g, 60.77%).

Espectro de masas (-ESI): 326 (M-H)⁻.

c. (4R)-4-bencil-3-[(2E)-5,5,5-trifluorpent-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de dietil-2-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetilfosfonato (14.27 g, 40.17 mmol) en THF (200 mL), se agregó KHMDS (0.5 M, 88 mL, 44.63

N3

mmol), a -78°C . La solución se dejó calentar a 25°C durante 30 minutos y 3,3,3-trifluorpropionaldehído (5.0 g, 44.63 mmol) se agregó a -20°C . La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la CCD
5 (1:2 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. La reacción se enfrió rápidamente por adición de NaHCO_3 acuoso saturado (50 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró para obtener un aceite ligero marrón
10 (32.1 g). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyente 1:6 EtOAc-hexano, para proporcionar (4R)-4-bencil-3-[(2E)-5,5,5-trifluorpent-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro (3.7 g, 29.4%).
Espectro de masas (+ESI): 314 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Anal: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NF}_3\text{O}_3 + 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ C, 56.79; H, 4.60; N, 4.41.

Encontrado: C, 56.44; H, 4.49; N, 4.41.

D. (4R)-4-bencil-3-[(2R,3S)-2-bromo-3-etil-5,5,5-trifluorpentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona
20

Una suspensión de complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (1.57 g, 7.66 mmol) en THF (20 mL) y sulfuro de dimetilo (10 mL) como cosolvente, se enfrió a -40°C y se agregó bromuro de etil magnesio (5 mL, 15.3
25 mmol) por goteo por 10 minutos.

La suspensión se agitó por 40 minutos, mientras se calentó a -15°C . La suspensión verdosa se enfrió a -40°C y se agregó por goteo (4R)-4-bencil-3-[(2E)-5,5,5-trifluorpent-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (2 g, 6.38 mmol) como una solución en THF (5 mL) a -40°C . La reacción se dejó calentar a 25°C durante la noche (20 horas). La suspensión negra se enfrió descendentemente a -78°C y se agregó en porciones N-bromosuccinimida (2.3 g, 12.76). Se dejó calentar a -40°C y se agitó por unos 30 minutos adicionales. Después de este periodo, la suspensión negra llegó a ser de verdosa a azul. Se formó un precipitado y se filtró completamente. El licor madre se diluyó con EtOAc (150 mL) y la capa orgánica se lavó con NaCl saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar (4R)-4-bencil-3-[(2R,3S)-2-bromo-3-etil-5,5,5-trifluorpentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona como un semi-sólido verde (1.6 g, 59.5%). Espectro de Masa (-ESI): 421, 420 (M-H)⁻.

E. (4R)-3-[(2S,3S)-2-Azido-3-etil-5,5,5-trifluorpentanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se agregó a una solución de (4R)-4-bencil-3-[(2R,3S)-2-bromo-3-etil-5,5,5-trifluorpentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (1.6 g, 3.79 mmol) en DMF (20 mL) azida de sodio (0.468 g, 7.199 mmol). La suspensión se agitó a 25°C por 20 horas y el solvente se removió *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en EtOAc (100 mL) y la fase orgánica se

lavó con H₂O (3x20 mL) y el NaCl acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un aceite amarillo (1.4 g). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyente: EtOAc-hexano 1:4, para proporcionar (4R)-3-[(2S,3S)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluoropentanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro (1.21 g, 83.2%). Espectro de Masa (-ESI): 357 (M-N₂)⁻, 380, 381.

F. (2S,3S)-2-Amino-3-etil-5,5,5-trifluoropentan-1-ol

Se agregó por goteo (4R)-3-[(2S,3S)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluoropentanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (300 mg, 0.78 mmol) a una suspensión gris de LAH (100 mg, 2.65 mmol) en THF (3 mL) a -10°C como una solución en THF (2 mL) durante 5 minutos. La suspensión resultante se dejó calentar a 25°C por 19 horas. La reacción se enfrió rápidamente por adición secuencial de H₂O (0.3 mL), 1N de NaOH (0.9 mL) y H₂O (0.3 mL) a 0°C. Lo precipitado que se formó después de 5 horas se filtró completamente. El licor madre se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener (2S,3S)-2-amino-3-etil-5,5,5-trifluoropentan-1-ol como un aceite amarillo ligero (145 mg, 98 %). Espectro de Masa (-ESI): 184 (M-H)⁻.

G. 5-Cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida

Se agregó por goteo cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (225 mg, 0.861 mmol) como una solución en cloruro

115

de metileno (5 mL), a una solución agitada de (2S,3S)-2-amino-3-etil-5,5,5-trifluoropentan-1-ol (145 mg, 0.78 mmol), trietilamina (0.22 mL, 1.56 mmol) y cloruro de metileno (5 mL) enfriado a 0 °C. Después de 15 minutos, el baño frío se
5 removió y la mezcla de reacción se dejó alcanzar 25°C durante la noche. Se agregó cloruro de metileno (15 mL) adicional y la reacción se enfrió rápidamente en una solución de bicarbonato de sodio saturado (25 mL). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con una solución 1N de HCl,
10 H₂O, salmuera y se secó sobre MgSO₄. La fase orgánica se filtró y evaporó para producir un aceite crudo (0.250 g) que se purificó vía cromatografía instantánea, eluyente: acetato de etilo-hexanos 1:6. Esto produjo el compuesto del título 5-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-
15 (hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida como un aceite (140 mg, 53.8%). El aceite crudo se purificó adicionalmente por recristalización de EtOAc-heptano 1:4. Se agregó el sistema de solvente mezclado a 5-cloro-N-[(1S,2S)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida, se calentó
20 para obtener una solución, se dejó enfriar a 25°C por 3 horas y después se almacenó a 0°C por 19 horas. Se precipitó un sólido blanco cristalino el cual se filtró y se lavó heptano enfriado con hielo para proporcionar 5-cloro-N-[(1R,2S)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-
25 sulfonamida como un sólido cristalino blanco (50 mg, 19.2%,

117

pureza quiral 91%, pureza analítica 100%).

Espectro de Masa (-ESI): 364 (M-H)⁻.

Anal: Calculado para C₁₁H₁₅NCIF₃O₃S₂ + 0.10 C₄H₈O₂ C, 36.55; H, 4.25; N, 3.74.

5 Encontrado: C, 36.94; H, 4.15; N, 3.57.

EJEMPLO 7

5-Cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida

A. 4,4,4-Trifluorbutanal

Se agregó hidruro de diisobutilamonio (35 mL, 35.26 mmol) a
10 una solución de etil-4,4,4-trifluorbutanoato (5 g, 29.38 mmol) en CH₂Cl₂
(50 mL) bajo una atmósfera de N₂ a -70°C. Después de 6 horas, se
agregó 1H de HCl (6 mL) y después se agitó a -60°C, la mezcla de
reacción se vertió en H₂O (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 mL). Los
extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2x10 mL). Los
15 extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y
concentraron para obtener 4,4,4-trifluorbutanal como un
aceite no viscoso incoloro (3.7 g, 100%).

B. 5-(3,3,3-Trifluorpropil)imidazolidin-2,4-diona

Se agregó cianuro de sodio (4.31 g, 88.04 mmol) y
20 4,4,4-trifluorbutanal (3.7 g, 29.34 mmol) a carbonato de
sodio (9.1 g, 117.4 mmol) en H₂O (60 mL). La mezcla de
reacción negra se calentó a 90°C. Después de 1 hora, la
mezcla llegó a ser homogénea y se agitó a 90°C por 18 horas.
Después del enfriamiento a 25°C, se removieron alrededor de
25 60 mL del solvente *in vacuo*. Se agregó HCl concentrado (4 mL)

para acidificar la mezcla de reacción a un pH de aproximadamente 2 y se formó un precipitado. Se filtró. El licor madre se lavó con EtOAc (3x50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 5- (3,3,3-trifluorpropil)imidazolidin-2,4-diona como un aceite marrón (3.95 g, 69.7%). Espectro de Masa (-ESI): 195 (M-H)⁻.

C. *5,5,5-Trifluornorvalina*

Se disolvió 5-(3,3,3-trifluorpropil)imidazolidon-2,4-diona (0.9 g, 4.59 mmol) en 10 mL de una solución de NaOH acuoso (0.734 g en 10 mL de H₂O, 18.35 mmol). La solución se dividió en 2 recipientes especiales para tecnología de microondas. La solución se calentó por microondas en recipientes sellados por 1 hora. Las condiciones de microondas: 15 minutos a aproximadamente potencia al 100%, 150°C, 50 psi, después 5 minutos en reposo, potencia al 0%. La secuencia se repitió dos veces o hasta que se realizó la reacción. El agua y el amoníaco se removieron de la mezcla de reacción *in vacuo* y se usó la 5,5,5-trifluornorvalina cruda resultante (1.1 g, 140%) y la mezcla de NaOH en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro de Masa (+ESI): 172 (M+H)⁺.

D. *N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluornorvalina*

Se agregó por goteo una solución de cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (1.32 g, 5.04 mmol) en THF (10 mL) a

una solución de 5,5,5-trifluornorvalina cruda (0.785 g, 4.59 mmol) y la mezcla de NaOH se disolvió en THF (10 mL) y 2N de NaOH (10 mL) durante 30 minutos. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a 25°C y se agitó por 16 horas. Se removió THF *in vacuo* y la mezcla se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con 1N de HCl. Después de 15 minutos, un precipitado comenzó a quebrarse de la solución blanca lechosa. Después de 60 minutos, la mezcla se enfrió a 0°C por 45 minutos y después se filtró. Lo precipitado se lavó con 1N de HCl (10 mL) para proporcionar un sólido blanco engomado. Se disolvió en EtOAc (100 mL). Lo acuoso se lavó con EtOAc (3x50 mL) y las capas orgánicas se lavaron con NaCl acuso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para proporcionar N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluornorvalina como un aceite rojo oscuro (1.1 g, 68.3%). Espectro de Masa (-ESI): 350 (M-H).

E.

5-Cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-

(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida

Se agregó Borano-THF (1 M, 15 mL, 14.21 mmol) por goteo durante 30 minutos a 0°C a una solución de N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluornorvalina (1.0 g, 2.84 mmol) en THF (10 mL). La reacción se dejó calentar a 25°C por 18 horas y después se enfrió por adición de 50 mL de ácido acético al 10% en metanol. Después de la evaporación del

solvente, el producto crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con 1N de HCl, H₂O y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para producir un aceite crudo (0.83 g) que se purificó vía cromatografía instantánea, eluyente: acetato de etilo-hexano 1:6. Esto produjo el compuesto del título 5-cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida como un aceite incoloro (0.46 g, 48%). Espectro de masa (-ESI): 337 (m-H)⁻. Anal: Calculado para C₁₁H₁₅ClF₃O₃S₂ + 0.30 C₄H₈O₂ C, 33.64; H, 3.71; N, 3.85. Encontrado: C, 34.01; H, 3.64; N, 3.67.

EJEMPLOS 8 Y 9

5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-[(1S)-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

15

y

5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-[(1R)-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

Se agregó periodinano de Dess-Martin (410 mg, 0.824 mmol) a 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida (preparada como en el Ejemplo 1, 290 mg, 0.824 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 25°C. Después de 10 minutos, la CCD (EtOAc-hex 3:7) indicó presencia de material de partida. Se agregó periodinano Dess Martin adicional (410 mg, 0.989 mmol) y después de 15 minutos la CCD indicó en consumo del material

de partida. Se agregó éter dietílico (30 mL), seguido por 1N de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (25 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (25 mL). La solución blanca lechosa se agitó vigorosamente hasta que ambas fases se homogenizaron. Las capas se separaron y la
5 fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La cromatografía instantánea (eluyente EtOAc-hexano 3:7) proporcionó 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(formil-2-metilbutil)]tiofen-2-sulfonamida (100 mg, 35%) como un sólido blanco.

10 Se agregó a 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(formil-2-metilbutil)]tiofen-2-sulfonamida (100 mg, 0.286 mmol) en THF (3 mL) a 0°C una solución de bromuro de metilmagnesio (0.61 mL, 1.4 M en THF/tolueno, 0.86 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó por
15 3 horas. Después se enfrió rápidamente con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía instantánea (eluyente: EtOAc-hexano 3:7) proporcionó 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-[1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida (75 mg, 74%) como una mezcla 3:1 de
20 diastereómeros. Se separaron los diastereómeros por CLAR (la columna de gel de sílice Zorbax®, 25x5 cm, eluyente: butil éter metílico terciario:(MTBE)-hexano, diastereómero 1 eluye a 11.4 min, diastereómero 2 eluye a 14.1 min).

Diastereómero 1: Espectro de Masa (-ESI): 364 (M-H)⁻.

25 Diastereómeros 2: Espectro de Masa (-ESI): 364 (M-H)⁻.

EJEMPLO 10

5-Cloro-N-[(1S,2S)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

A. Clorhidrato de 5,5,5-trifluor-L-isoleucina

5 Se agregó a la sal de clorhidrato de (S)-(-)- - metilbencilamina (0.340 g, 2.16 mmol) en 20 mL de MeOH/H₂O 1:1 cianuro de potasio (0.139 g, 2.13 mmol) y (2S)-4,4,4-trifluor-2-metilbutanal (0.300 g, 2.14 mmol, preparado por el procedimiento reportado en el Ejemplo 1, método 2 pero usando
10 (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona como el quiral auxiliar) y la mezcla de reacción se agitó por 17 horas. Se removió el metanol in vacuo y el producto se extrajo con EtAOc. El extracto orgánico se lavó con 0.1N de HCl acuso, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía instantánea
15 (eluyente EtOAc:hexano 1:9) proporcionó el nitrilo -amino (0.224 g, 39%) como un aceite amarillo. La ¹H-RMN indica que el producto es una mezcla 3:1 de diastereómeros.

Se agregó ácido sulfúrico (3 mL) a la mezcla de distereómeros (0.224 g, 0.829 mmol) y la solución se agitó
20 por 22 horas. Después la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado (~10 g.). El hidróxido de amonio acuoso saturado se agregó para neutralizar el ácido. Esta mezcla se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar la amida resultante (0.224 g, 94%), la cual se usó
25 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se agitó una mezcla de la amida (0.224 g, 0.777 mmol) y paladio al 5%/C (Pd/C - 40 mg) por 2 días en una aparato Parr bajo 3 atmósferas de hidrógeno (H₂). La mezcla se filtró a través de un tapón del reactivo de Celite® y el
5 solvente se removió *in vacuo* para dar la amina resultante como un sólido blanco (128 mg, 90%), el cual se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Se calentó a reflujo por 24 horas la amina (128 mg, 0.695 mmol), en ácido clorhídrico cocnentrado (3 mL). La
10 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cocentró para dar una mezcla de sal de clorhidrato de aminoácido (relación diastereomérica 3:1) y 1 equivalente de cloruro de amonio como un sólido blanco (183 mg, 95%).
Espectro de Masa (+ESI): 186 (M+H)+.

15 B. (32*S*,3*S*)-2-Amino-5,5,5-trifluor-3-metilpentan-1-ol

Se agregó clorometilsilano (0.51 mL, 4.01 mmol) a una solución de borohidruro de litio (1.0 mL, 2.0 N en THF, 2.0 mmol) en THF (5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 25°C y, después de 30 minutos, se agregó por goteo
20 a una suspensión a 0°C de la sal dde clohidrato del aminoácido crudo (184 mg, 0.669 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se calentó a 25°C, y después de 21 horas, se enfrió rápidamente con MeOH. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo resultante se disolvió en 1 N de NaOH acuoso, se
25 extrajo con CHCl₃ (4 x 20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se cocnetró

para dar el alcohol de amino como un aceite amarillo (92 mg, 81%) el cual, de conformidad a su espectro ^1H -RMN, es una mezcla 3:1 de los diastereómeros. Espectro de Masa (+ESI): 172 (M+H) $^+$.

5 C. 5-Cloro-N-[(1S,2S)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

Se agregó trietilamina (170 L, 1-20 mmol) y cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (256 mg, 1.18 mmol) al alcohol de amino (168 mg, 0.981 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). La
10 mezcla de reacción se agitó a 25°C por 21 horas. La solución se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con 0.1 N de HCl dos veces, se secó y se concentró. La remoción cuidadosa de impurezas y los distereómeros menores por cromatografía instantánea (eluyente: EtOAc-hexano 3:7) proporcionó 5-cloro-
15 N-[(1S,2S)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida (97 mg, 28%) como un sólido blanco, pf 99-100°C. La CLAR (columna de gel de sílice Zorbax®, eluyente: MTBE-hexano 3:2) indica una mezcla 97:3 de distereómeros. La CLAR quiral (columna AD, eluyente:
20 isopropanol-hexano 1:9) indica >99% de pureza enantiómerica.
[α] $_{\text{D}}^{25}$ = +8.95° (c = SOLUCIÓN al 1%, MeOH).

Espectro de Masa (-ESI): 350 (M-H) $^-$.

Anal. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ C, 24.14; H, 3.72; N, 3.98.

25 Encontrado: C, 34.43; H, 3.70; N, 3.91.

EJEMPLO 11

(2S,3S)-2-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonil)-amido-
5,5,5-trifluor-3-etil-pentan-1-ol

5 A. (R)-4-Bencil-3-(2-R-bromo-3-S-etil-5,5,5-
trifluor-pentanoil)-oxazolidin-2-ona

Al complejo de sulfuro de bromuro-dimetilo de cobre
(I) (328 mg, 1.56 mmol) en THF/DMS (2:1, 60 mL), enfriado a
-40°C, se agregó bromuro de etil magnesio (1.06 mL, solución
10 3M en THF, 3.2 mmol). La solución se dejó agitar por 10
minutos, mientras se calentó a -15°C. La mezcla se enfrió
nuevamente a -40°C y se agregó (R)-4-bencil-3-(5,5,5-
trifluor-pent-2-enoil)-oxazolidin-2-ona (preparada como en el
Ejemplo 6, parte C, 416 mg, 1.3 mmol) en THF (15 mL). La
15 solución se agitó a 25°C por 16 horas. La solución se enfrió
nuevamente a -78°C y se agregó N-bromosuccinimida (473 mg,
2.6 mmol) en THF (10 mL). La solución se dejó calentar a 0°C
y se agitó a 0°C por 3 horas. La reacción se enfrió con una
solución 1:1 de carbonato de amonio saturado y 3N de
20 bisulfato de potasio (15 mL). La fase orgánica se decantó
completamente y se concentró para dar (R)-4-bencil-3-(2-R-
bromo-3-S-etil-5,5,5-trifluor-pentanoil)-oxazolidin-2-ona,
identificado por espectrometría de masa de cromatografía
líquida (EMCL).

B. 3-(2-S-Azido-3-S-etil-5,5,5-trifluor.pentanoil)-4R-bencil-oxazolidin-2-ona

A (R)-4-bencil-3-(2R-bromo-5,5,5-trifluor-pentanoil)-oxazolidin-2-ona disuelta en dimetilformamida (DMF - 10 mL), se agregó azida de sodio (172 mg, 2.6 mmol). La solución se agitó por 72 horas, se diluyó con agua (20 mL), se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 mL) y se concentró para dar 3-(2-S-azido-3-S-etil-5,5,5-trifluor-pentanoil)-4R-bencil-oxazolidin-2-ona, identificada por EMCL.

10 C. Ácido (2S,3S)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluor-pentanoico

Se disolvió 3-(2-S-Azido-3-S-etil-5,5,5-trifluor-pentanoil)-4-bencil-oxazolidin-2-ona en una mezcla 2:1 de THF y agua (20 mL) a 0°C y se agregó mono hidrato hidróxido de litio (1.4 mmol, 60 mg). La solución se agitó por 1 hora a 0°C y después se agregó carbonato de sodio saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La fase acuosa se acidificó con 2N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (20 mL) para dar ácido (2S,3S)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluor-pentanoico, identificado por EMCL.

D. (2S,3S)-2-Amino-3-etil-5,5,5-trifluor-pentan-1-ol

Se disolvió ácido (2S,3S)-2-azido-3-etil-5,5,5-trifluor-pentanoico en THF (5 mL) a 0°C y se agregó hidruro de aluminio y litio (solución 1M en THF) (1 mL, 1 mmol). La solución resultante se agitó a 40°C por 2 horas. La reacción

se enfrió rápidamente por adición secuencial de agua (60 L), hidróxido de sodio acuoso al 15% (60 L), y agua (150 L) con agitación vigorosa entre cada adición. La mezcla después se filtró y se concentró para dar (2S,3S)-2-amino-3-etil-5,5,5-trifluor-pentan-1-ol.

E. (2S,3S)-2-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonil)-amino-5,5,5-trifluor-3-etil-pentan-1-ol

Se agregó trietilamina (83.7 L, 0.6 mmol) y cloruro de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonil (28 mg, 0.1 mmol) a la solución de (2S,3S)-2-amino-3-etil-5,5,5-trifluor-pentan-1-ol (0.1 mmol) en THF (2 mL). La solución se agitó por 16 horas y después se concentró. El solvente se removió y el residuo se disolvió en MeOH (1.5 mL) y se purificó (RP)-CLAR de fase inversa semi-preparativa usando las condiciones de abajo.

Condiciones de RP-CLAR semi-preparativa:

Columna: la columna Phenomenex® C18 Luna® 21.6 mm x 60 mm, 5 M

Solvente A: Agua (amortiguador TFA al 0.02%)

Solvente B: Acetonitrilo (amortiguador TFA al 0.02%)

Solvente Gradiente: Tiempo 0: Bal 10%; 2.5 minutos: B al 10%; 14 minutos: B al 90%.

Relación de flujo: 22.5 mL/min

El pico del producto se colectó basado en la absorción UV y se concentró para dar el compuesto del título, 1.7 mg. Tiempo de retención de CLAR 2-97 minutos, ión observado 428 (M-H).

EJEMPLO 12

(2S,3R)-2-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-amido-
5,5,5-trifluor-3-fenil-pentan-1-ol.

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento como
5 el Ejemplo 11, pero usando bromuro de fenil magnesio y
cloruro de 5-cloro-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonilo, se preparó
(2S,3R)-2-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-amido-
5,5,5-trifluor-3-fenil-pentan-1-ol, 7.1 mg, tiempo de
retención de CLAR 2.25 minutos, ión observado 424 (M-H).

10

EJEMPLO 13

Síntesis de Sulfonamida Heterocíclica que Contiene
Trifluormetilo

En una modalidad, el método resumido en el Esquema
de reacción 13 se realiza usando los siguientes reactivos y
15 condiciones ejemplares. Sin embargo, un experto en la técnica
podrá fácilmente entender que ciertas condiciones de
reacción, por ejemplo, tiempos, temperaturas, catalizadores,
y ciertos reactivos pueden ser modificados.

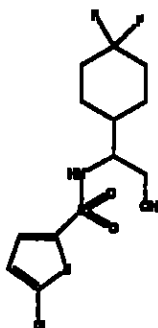
Con referencia al Esquema de Reacción 13, el
20 aminoéster XLVIII (250 g, 0.64 mol) se suspendió en tolueno
(4 L) y se neutralizó a pH 7-8 con 0.4N de NaOH (1.6 L). Las
capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (1.6
L) seguido por secado con Na₂SO₄ (250 g). La solución de
tolueno se enfrió a -68°C a -62°C y se trató con hidruro de
25 diisobutilamonio al 25% (DIBAL-H) en tolueno (1278 mL, 1.9

mol, 3 eq), conservando la temperatura por debajo de -60°C . La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. La reacción se enfrió rápidamente con NaOH acuoso al 10% (128 mL) seguido por dihidrato citrato de sodio (500 g) y sulfato de sodio anhidro (385 g). Después de agitación por 1 hora, los sólidos se removieron vía filtración y la solución se concentró a un aceite. Este se disolvió en éter dietílico (2.6 L), se enfrió a 5°C y se trató con 1N de HCl en éter (750 mL). Después de la agitación por 30 minutos, los sólidos se colectaron vía filtración, se lavaron con éter y se secaron bajo vacío para dar 189 g (85%) de una amina de bencilo como un sólido blanco. La amina de bencilo (150 g, 0.43 mol) en metanol (150 mL) se hidrogenó a 40 psi en la presencia de 40 g del catalizador Pd/C al 10%. Después de 1.5 horas, el catalizador se removi6 vía filtración y la solución se concentró a un sólido. Lo sólido se trituró con éter/hexano, se colectó vía filtración y se secó para dar 94.8 g (90%) de un alcohol de amino como un sólido. El alcohol de amino (100.2 g, 0.41 mol) en CH_2Cl_2 (1150 mL) se trató con N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida (BSA - 110 mL, 0.45 mol) seguido por trietilamina (152.4 mL, 1.09 mol) y dimetilaminopiridina (DMAP - 13 g). Después de 15 minutos, se agregó una solución de cloruro de sulfonilo (105.5 g, 0.49 mol) en CH_2Cl_2 (186 mL) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 19 horas (durante la noche). Se

agregó THF (450 mL) y HCl acuoso al 5% (800 mL) y la mezcla se agitó por 1 hora. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5% seguido por agua. La solución se concentró para dar un aceite y se pasó a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos. Las fracciones que contienen el producto se concentraron bajo vacío, lo cual promovió la cristalización. Se agregó hexano y los sólidos se colectaron vía filtración para dar 87.1 g (55%) del compuesto objetivo como un sólido blanco. La concentración de los licores madre dan un segundo cultivo del compuesto objetivo, 12.6 g en 8% de rendimiento.

EJEMPLO 14

5-Cloro-N-[1-(4,4-difluorciclohexil)-2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida



A. Ácido {[(5-Clorotien-2-il)sulfonil]amino}(4,4-difluorciclohexil)acético

Se disolvió el ácido amino(4,4-difluorciclohexil)acético (2.68 g, 10.973 mmol) en 2N de NaOH (20 mL). La solución se enfrió a 0°C, se agregó (5 minutos)

por goteo cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (3.25 g, 12.42 mmol) como una solución en THF (10 mL). La solución se dejó calentar hasta 25°C durante la noche. Después de 19 horas, se removió el THF *in vacuo* y la mezcla se acidificó a un pH de
5 aproximadamente 1 a aproximadamente 2 con 2N de HCl (20 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (4x50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir ácido {[5-clorotien-2-il)sulfonil]amino}(4,4-difluorciclohexil)acético como un aceite crudo (3.8 g, 98.2%).

10 Espectro de Masa (-ESI): 372 (M-H)⁻.

B. 5-Cloro-N-[1-(4,4-difluorciclohexil)-2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida

Se agregó ácido {[5-clorotien-2-il)sulfonil]amino}(4,4-difluorciclohexil)acético (2.0 g, 5.25
15 mmol) por goteo a 0°C durante 20 minutos a una suspensión de LAH (0.406 g, 10.70 mmol) en THF (20 mL).

La reacción se calentó a 70°C por 18 horas. La suspensión de reacción (marrón ligero) se enfrió a 0°C y la reacción se enfrió rápidamente con H₂O (1.5 mL), 1N de NaOH
20 (4.5 mL) y H₂O (1.5 mL). La reacción se enfrió por 4 horas para obtener una suspensión blanca. La suspensión se filtró y el licor madre se secó adicionalmente sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener un aceite amarillo crudo (1.68 g). El producto crudo se purificó por cromatografía
25 Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:2, para

proporcionar 5-cloro-N-[1-(4,4-difluorciclohexil)-2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido amorfo blanco (0.15 g, 7.8%).

Espectro de Masa (-ESI): 358 (M-H)⁻.

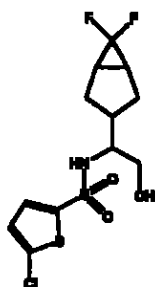
Anal. Calculado para C₁₂H₁₆ClNF₂O₃S₂ 0.17 EtOAc C, 41.02; H, 4.49; N, 3.76.

Encontrado: C, 40.63; H, 4.67; N, 3.74.

EJEMPLO 15

5-Cloro-N-[1-(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida

10



15

A. Amino(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)acetato de metilo.

Se agregó por goteo TMSCHN₂ (10.5 mL) durante 10 minutos a 0°C a una solución de ácido amino(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)acético (1.0 g, 5.23 mmol) en CH₂Cl₂:MeOH (4:1) hasta que persistió un color amarillo neón. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C durante 19 horas. El solvente se removió in vacuo para obtener amino(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)acetato como un aceite amarillo ligero (0.9 g, 84.11%). Espectro de Masa (-ESI): 206 (M+H)⁺.

25

B. {[(5-Clorotien-2-il)sulfonil]amino}(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)acetato de metilo

Se agregó por goteo (5 minutos) cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (1.26 g, 4.82 mmol) como una solución en CH₂Cl₂ (10 mL) a una solución a 0°C de amino(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)acetato de metilo (0.9 g, 4.38 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y trietilamina (1.22 mL, 8.77 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 horas). Se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc:Hexano 1:4) indicó que la reacción se completó. Se diluyó en CH₂Cl₂ (100 mL) y la capa orgánica se lavó con 1N de HCl (20 mL) y NaCl acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un sólido amarillento crudo (1.69 g). El producto crudo se purificó por el instrumento de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente EtOAc-hexanos 1:4, para proporcionar {[(5-clorotien-2-il)sulfonil]amino}(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)acetato de metilo como un aceite incoloro (0.230 g, 12.23%). Espectro de Masa (-ESI): 384 (M+H)⁺.

20 C. 5-Cloro-N-[1-(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida

Se agregó {[(5-clorotien-2-il)sulfonil]amino}(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)acetato de metilo (0.154 g, 0.38 mmol) por gota a 0°C durante 20 minutos a una suspensión de LAH (0.030 g, 0.78 mmol) en THF (5 mL). La suspensión

(gris) se dejó calentar a 25°C durante 19 horas. La suspensión de reacción se enfrió a 0°C y la reacción se enfrió rápidamente con H₂O (0.5 mL), 1N de NaOH (1.5 mL) y H₂O (0.5 mL). La reacción se agitó por 4 horas para obtener una
5 suspensión blanca. La suspensión se filtró y el licor madre se secó adicionalmente sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener un aceite amarillo crudo (0.162 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:4, para
10 proporcionar 5-cloro-N-[1-(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida como un aceite incoloro (0.105 g, 77.77%).

Espectro de Masa (-ESI): 356 (M-H):

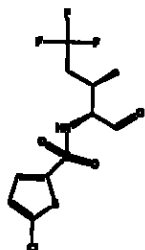
Anal. Calc. para C₁₃H₁₄ClNF₂O₄S₂ • 0.20 EtOAc C, 41.41; H,
15 3.84; N, 3.56.

Encontrado: C, 41.08; H, 3.90; N, 3.47.

EJEMPLO 16

5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-formil-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

20



Una solución de 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-
25 1-hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida (preparado

como en el Ejemplo 1, 3.0 g, 8.53 mmol) en CH_2Cl_2 saturado con agua (30 mL) se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó en una porción el reactivo periodinano Dess-Martin (7.56 g, 17.90 mmol). La suspensión resultante se agitó a 25°C, monitoreando
5 el progreso de la reacción por análisis TLC (EtOAc:hexanos 1:2). Como la relación de conversión del material de partida retardado, se agregaron porciones de 2 mL adicionales de CH_2Cl_2 saturado con agua (tres porciones durante 15 minutos). Después de 19 horas a 25°C, la reacción se completó por CCD.
10 La solución se diluyó con Et_2O (50 mL) y se agregó una solución de tiosulfato de sodio, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (93.83 mmol, 14.8 g, 11 eq) en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado al 80% (50 mL). La mezcla se agitó rápidamente por 10 minutos hasta que ambas fases se volvieron claras. Las
15 capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y salmuera (15 mL), después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener un aceite crudo
20 (2.67 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 60, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-formil-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida como un aceite incoloro (2.65 g, 88.93%).
25 Espectro de Masa (+ESI): 350 (M+H)⁺.

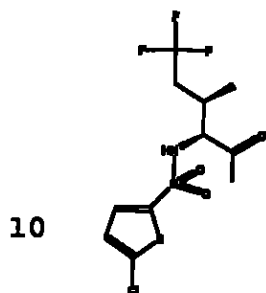
BX

Anal. Calc. para $C_{10}H_{11}ClF_3O_3S_2$ 0.35 H_2O C, 33.34; H, 2.83; N, 3.87.

Encontrado: C, 33.74; H, 3.31; N, 3.93.

Ejemplo 17

5 N-[(1S,2R)-1-acetil-4,4,4-trifluor-2-metilbutil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida



A. 5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

Una solución de 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-formil-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida (preparado como en el Ejemplo 16, 1.0 g, 2.86 mmol) en THF (10 mL) se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó por goteo bromuro etil magnesio (3.0 M en éter etílico, 19 mL, 5.71 mmol) y la solución resultante se agitó por 1 hora a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se completó por CCD (EtOAc/hexano 1:2). La solución se enfrió rápidamente con NH_4Cl acuso saturado (10 mL) y se extrajo con éter (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y después se secó sobre $MgSO_4$ para obtener un aceite crudo (0.867 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía

Biotage Flash™ 60, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida como un aceite incoloro (0.495 g, 49.5%). Espectro de Masa (-ESI): 364 (M-H)⁻.

5 B. *N-[(1S,2R)-1-acetil-4,4,4-trifluor-2-metilbutil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida*

Una solución de 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida (0.390 g, 1.06 mmol) en CH₂Cl₂ saturado con agua (30 mL) se agitó bajo
10 nitrógeno a 0°C. Se agregó en una porción el reactivo periodinano Dess-Martin (0.95 g, 2.23 mmol). La suspensión resultante se agitó a 25°C, monitoreando el progreso de reacción por análisis CCD (EtOAc/hexanos 1:2). Como la relación de conversión del material de partida retardado, se
15 agregaron porciones de 1 mL adicionales de CH₂Cl₂ saturado con agua (tres porciones sobre 15 minutos). Después de 19 horas, a 25°C, la reacción se completo por CCD. La solución se diluyó con Et₂O (50 mL) y se agregó una solución de tiosulfato de sodio, Na₂S₂O₃ (11.83 mmol, 4.8 g, 11 eq) en
20 solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado al 80% (40 mL). La mezcla se agitó rápidamente por 10 minutos hasta que las fases se volvieron claras. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con bicarbonato de
25 sodio acuoso saturado (10 mL) y salmuera (15 mL), después se

secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron para obtener un aceite crudo (0.38 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar N-[(1S,2R)-1-acetil-4,4,4-trifluor-2-metilbutil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco (0.265 g, 73.10%).

Espectro de Masa (-ESI): 362 (M-H)⁻.

Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}_2$ C, 36.32; H, 3.6; N, 3.85.

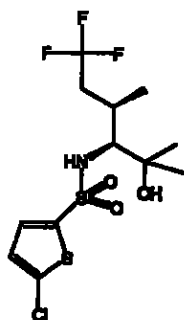
Encontrado: C, 36.08; H, 3.2; N, 3.74.

10

Ejemplo 18

5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxi-1-metiletil)2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

15



Una solución de N-[(1S,2R)-1-acetil-4,4,4-trifluor-2-metilbutil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida (preparado como en el Ejemplo 17, 0.100 g, 0.275 mmol) en THF (5 mL) se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó por goteo bromuro de metil magnesio (3.0 M en éter etílico, 0.266 mL, 0.824 mmol) y la solución resultante se agitó por 19 horas a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se completó por CCD

(EtOAc/hexano 1:2). La solución se enfrió rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con éter (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y después se secó sobre MgSO_4 para obtener un aceite crudo (0.110 g). El
 5 producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:4, para proporcionar 5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxil-1-metiletil)2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco (0.049 g, 46.6%).

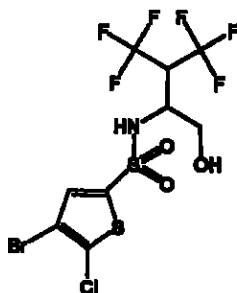
10 Espectro de Masa (-ESI): 378 (M-H)-.

Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNF}_3\text{O}_3\text{S}_2$ C, 37.94; H, 4.51; N, 3.69.

Encontrado: C 37.45; H, 4.03; N, 3.68.

Ejemplo 19

4-Bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
 15



20

A. 4,4,4,4',4',4'-hexafluor-dl-valinato de metilo

Una solución de 4,4,4,4',4',4'-hexafluor-dl-valina (1.1 g, 4.88 mmol) en CH_2Cl_2 -MeOH (4:1, 25 mL) se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó por goteo TMS-diasometano (2.0 M
 25 en hexanos, 20 mL, 19.55 mL) y la solución verdosa neón

resultante se agitó por 19 horas a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se completó por CCD (MeOH al 10% en cloroformo). Después de la concentración, el residuo resultante de 4,4,4,4',4',4'-hexafluor-dl-valina de metilo
5 (1.1 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de Masa (-ESI): 238 (M-H)⁻.

B. *N-[(4-bromo-5-clorotien-2-il)sulfonil]-4,4,4,4',4',4'-hexafluor-dl-valinato de metilo*

Una solución de 4,4,4,4',4',4'-hexafluorvalinato de
10 metilo (1.0 g, 4.18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 25°C. Se agregó por goteo piridina (0.81 mL, 10.04 mmol) seguido por cloruro de 4-bromo-5-clorotiofen-2-sulfonilo (1.486 g, 5.05 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó por 19 horas a 25°C. Después de
15 este periodo de tiempo, la reacción se completó por CCD (EtOAc-hexano 1:4). Después del enfriamiento rápido con agua (1.0 mL), la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (30 mL). La capa orgánica se lavó secuencialmente con 1N de HCl acuoso (10 mL), NaHCO₃
20 acuoso saturado (10 mL) y salmuera (15 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un aceite crudo (2.1 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar N-[(4-bromo-5-
25 cloro-tien-2-il))sulfonil]-4,4,4,4',4',4'-hexafluor-dl-

valinato de metilo como un sólido blanco (1.62 g, 83.0%).

Espectro de Masa (-ESI): 497 (M-H)⁻.

C. 4-bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

5 A una solución de N-[(4-bromo-5-cloro tien-2-il)sulfonil]-4,4,4,4',4',4'-hexafluorvalina de metilo (1.45 g, 2.907 mmol) en THF (20 mL) se agregó borohidruro de litio (LiBH₄) (5.82 mL, 11.64 mmol) bajo atmósfera N₂ a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C por 19 horas. La reacción se
10 enfrió a 0°C, se enfrió rápidamente con 2N de HCl (adición lenta), se diluyó con éter (40 mL) y la capa orgánica se lavó secuencialmente con 1N de HCl acuoso (10 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y salmuera (15 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener aceite crudo (1.3
15 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar 4-bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco (1.13 g, 84.32%).

20 Espectro de Masa (-ESI): 469 (M-H)⁻.

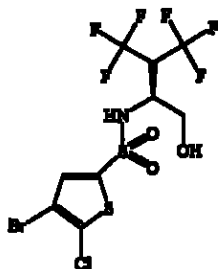
Anl. Calc. para C₉H₇ClBrNF₆O₃S₂ C, 22.97; H, 1.50; N, 2.98

Encontrado: C, 23.11; H, 1.16; N, 2.78

Ejemplo 20

4-Bromo-5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

5

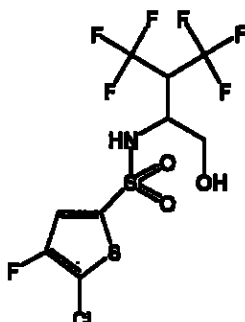


Se agregó por goteo (5 minutos) cloruro de 4-bromo-
10 5-clorotiofen-2-sulfonilo (0.193 g, 0.654 mmol) como una
solución en CH_2Cl_2 (1.0 mL) a 0°C , a una solución de (2S)-2-
amino-3,3,3-trifluor-3-(trifluormetil)butan-1-ol (preparada
de conformidad con el método del Ejemplo 13, 0.115 g, 0.548
mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) y piridina (0.9 mL, 1.09 mmol). La
15 solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 horas).
Una alícuota se recuperó y la CCD (EtOAc-hexano 1:1) indicó
que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó
con CH_2Cl_2 (10 mL) y la capa orgánica se lavó con 1N de HCl
(2x50 mL) y NaCl acuoso saturado (50 mL), se secó sobre
20 MgSO_4 , se filtró, y se concentró para obtener un sólido
blancuzco crudo (0.270 g). El producto crudo se purificó por
el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente
EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar 4-bromo-5-cloro-N-[(1S)-
3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]
25 tiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco (39 mg, 15.1%).

Espectro de Masa (-ESI): 469 (M-H)⁻.

EJEMPLO 21

5-Cloro-4-fluor-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida



A. 5-Cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-4-(tributilestanilo)-2-sulfonamida

Se agregaron bis(tributilestaño) (0.939 g, 2.87 mmol) y tetraquis(trifenil fosfina)paladio (0) (0.221 g, 0.191 mmol) a una solución de 4-bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida (preparada como en el Ejemplo 19, 0.9 g, 1.91 mmol) en 1,4-dioxano (42 mL). La solución marrón se calentó a reflujo durante la noche (19 horas). Se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:1) indicó que la reacción se completó. La suspensión después se filtró y el solvente se removió *in vacuo* para obtener un aceite amarillo (1.31 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía

Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar 5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-4-(tributilestanilo)-2-sulfonamida como un sólido blanco (0.220 g, 18.6%). Espectro de Masa (-ESI): 554 (M-H)⁻.

B. 5-Cloro-4-fluor-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

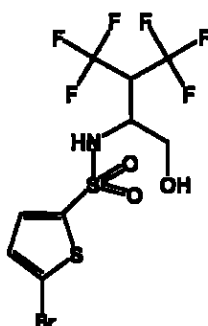
Una solución de 5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-4-(tributilestanilo)-2-sulfonamida (0.220 g, 0.396 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL) se agitó bajo nitrógeno a 25°C. Se agregó el reactivo Selectfluor® (0.147 g, 0.416 mmol) en una porción y la solución se agitó por 19 horas a 25°C. Después de 3 horas, un precipitado blanco comenzó a aparecer. Después de 19 horas, se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexanos 1:2) indicó que la reacción no se completó. Principalmente, el material de partida está presente. La reacción se calentó a 80°C por 6 horas. Se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:2) indicó que la reacción se completó. La suspensión después se filtró y el solvente se removió in vacuo para obtener un aceite amarillo (0.11 g). El producto crudo se purificó por RP-CLAR pre (la columna Primesphere™ 2 x 25 cm, eluyente: MeCN al 55% en ácido trifluoracético acuoso al 0.01% (TFA), relación de flujo = 25 mL/min, Ta, 4.401 min) para obtener 5-cloro-4-fluor-N-[3,3,3-trifluor-1-

(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco amorfo (0.004 g, 24.69%). Espectro de Masa (-ESI): 408 (M-H)⁻.

EJEMPLO 22

5 5-Bromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

10



A. N-[(5-bromotien-2-il)sulfonil]-4,4,4,4',4',4'-hexafluor-dl-valina de etilo

15 Una solución de 4,4,4,4',4',4'-hexafluor-dl-valinato de etilo (1.64 g, 6.48 mmol), preparado como se describe (J. Med Chem. 1981, 24, 1043-1047), en CH₂Cl₂ (10 mL) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 25°C. Se agregó piridina (0.81 mL, 10.04 mmol) por goteo seguido por cloruro de 5-
20 bromotiofen-2-sulfonilo (2.034 g, 7.77 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó por 19 horas a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se completó por CCD (EtOAc-hexano 1:4). Después del enfriamiento rápido con agua (2.0 mL), la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (40 mL). La capa
25 orgánica se lavó secuencialmente con 1N de HCl acuoso (20

mL), NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL) y salmuera (15 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró para obtener un aceite crudo (3.3 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar N-[(5-bromotien-2-il)sulfonil]-4,4,4,4',4',4'-hexafluor-dl-valina de etilo como un sólido blanco (2.40 g, 80.0%). Espectro de Masa (-ESI): 477 (M-H)⁻.

B. 5-Bromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

A una solución de N-[(5-bromo-tien-2-il)sulfonil]-4,4,4,4',4',4'-hexafluorvalinato de etilo (2.4 g, 5.02 mmol) en THF (20 mL), se agregó LiBH_4 (20 mL, 20.07 mmol) bajo atmósfera de N_2 a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C por 19 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se enfrió rápidamente con 2N de HCl (adición lenta), se diluyó con éter (50 mL) y la capa orgánica se lavó secuencialmente con 1N de HCl acuoso (10 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y salmuera (15 mL), después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró para obtener un aceite crudo (2.31 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar 5-bromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco (1.3 g, 59.63%).

Espectro de Masa (-ESI): 435 (M-H)⁻.

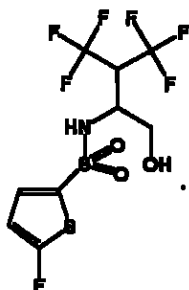
Anal. Calc. para $C_9H_9BrNF_6O_3S_2$ C, 24.78; H, 1.85; N, 3.21.

Encontrado: C, 24.74; H, 1.32; N, 3.11.

EJEMPLO 23

5-Fluor-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-

(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida



10

A. N-[3,3,3-Trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-5-(tributilestanilo)-2-sulfonamida

Se agregó bis(tributilestaño) (1.36 g, 4.13 mmol) y tetraquis(trifenil fosfina)paladio (0) (0.32 g, 0.275 mmol) a una solución de 5-bromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida (preparada como en el Ejemplo 22, 1.2 g, 2.75 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). La solución marrón se calentó a reflujo durante la noche (19 horas). Se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:2) indicó que la reacción se completó. La suspensión después se filtró y el solvente se removió in vacuo para obtener un aceite amarillo (1.4 g). El producto crudo se purificó por sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar N-[3,3,3-trifluor-1-

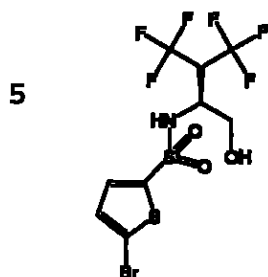
(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-5-(tributilestanilo)-2-sulfonamida como un sólido blanco (0.400 g, 27.97%). Espectro de Masa (-ESI): 520 (M-H)⁻.

5 B. 5-Fluor-N-[-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

Una solución de N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-5-(tributyl estanilo)-2-sulfonamida (0.400 g, 0.76 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL) se agitó bajo nitrógeno a 25°C. Se agregó el reactivo Selectfluor® (0.285 g, 0.806 mmol) en una porción y la solución se agitó por 19 horas. Después de 3 horas, un precipitado blanco comenzó a aparecer. Después de 19 horas, se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:2) indicó que la reacción no se completó. Principalmente, el material de partida está presente. La reacción se calentó a 80°C por 6 horas. Se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:2) indicó que la reacción se completó. La suspensión después se filtró y el solvente se removió *in vacuo* para obtener un aceite amarillo (0.191 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para obtener 5-fluor-N-[3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco amorfo (0.010 g, 34.72%). Espectro de Masa (-ESI): 374 (M-H)⁻.

EJEMPLO 24

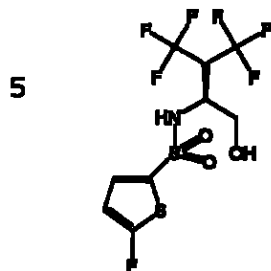
5-Bromo-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida



Se agregó cloruro de 5-bromotiofen-2-sulfonilo
 10 (0.149 g, 0.568 mmol) por goteo (5 minutos) como una solución
 en CH₂Cl₂ (1.0 mL) a 0°C a una solución de (2S)-2-amino-4,4,4-
 trifluor-3-(trifluormetil)butan-1-ol (0.100 g, 0.474 mmol) en
 CH₂Cl₂ (10 mL) y piridina (0.1 mL, 0.95 mmol). La solución se
 dejó calentar a 25°C durante la noche (19 horas). Se recuperó
 15 una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:2) indicó que la
 reacción se completó. Se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y la capa
 orgánica se lavó con 1N de HCl (2 x 10 mL), NaCl acuoso
 saturado (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se
 filtró y se concentró para obtener un sólido blancuzco crudo
 20 (0.120 g). El producto crudo se recrystalizó de CH₂Cl₂:hexano
 (1:7) para proporcionar 5-bromo-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-
 (hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
 como un sólido esponjoso blanco (0.0541 g, 27.05%). Espectro
 de Masa (-ESI): 435 (M-H)⁻.

EJEMPLO 25

5-Fluor-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida



A. N-[(1S)-3,3,3-Trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-5-(tributilestanilo)-2-sulfonamida

Se agregó bis(tributilestaño) (1.36 g, 4.13 mmol) y tetraquis(trifenil fosfina)paladio (0) (0.32 g, 0.275 mmol) a una solución de 5-bromo-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida (preparada como en el Ejemplo 24, 1.1 g, 2.52 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). La solución marrón se calentó a reflujo durante la noche (19 horas). Se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:2) indicó que la reacción se completó. La suspensión después se filtró y el solvente se removió in vacuo para obtener un aceite amarillo (1.05 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6), para proporcionar N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-5-(tributilestanilo)-2-

sulfonamida como un sólido blanco (0.350 g, 26.7%). Espectro de Masa (-ESI): 520 (M-H)⁻.

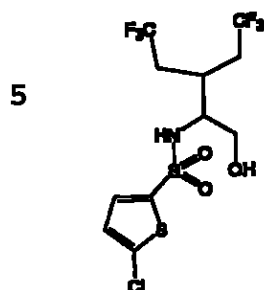
B. 5-Fluor-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-
5 2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

Una solución de N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-5-(tributil estanilo-2-sulfonamida (0.400 g, 0.76 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL) se agitó bajo nitrógeno a 25°C. Se agregó el
10 reactivo Selectfluor® (0.285 g, 0.806 mmol) en una porción y la solución se agitó por 19 horas a 25°C. Después de 3 horas, un precipitado blanco comenzó a aparecer. Después de 19 horas, se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:2) indicó que la reacción no se completó, el material de partida
15 está presente. La reacción se calentó a 80°C por 6 horas. Se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:2) indicó que la reacción se completó. La suspensión después se filtró y el solvente se removió *in vacuo* para obtener un aceite amarillo (0.078 g). El producto crudo se purificó por el sistema de
20 cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para obtener 5-fluor-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco amorfo (0.0061 g, 2.8%).

Espectro de Masa (-ESI): 374 (M-H)⁻.

EJEMPLO 26

5-Cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil]tiofen-2-sulfonamida



A. Yoduro de (3,3,3-trifluoropropil)-trifenilfosfina

10 A una solución de 1-yodo-3,3,3-trifluorpropano (19.3 g, 86.1 mmol) en tolueno (50 mL) a 23°C, se agregó trifenilfosfina (25.8 g, 98.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó por 28 horas. La mezcla resultante se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se filtró

15 para coleccionar el producto sólido blanco. El producto se lavó con tolueno (3x) y se secó con aire para proporcionar el producto puro como un sólido blanco (33.4 g, 80%).

B. Éster etílico del ácido 4,4,4-trifluor-2-(trifenil-15-fosfaniliden)-butírico

20 A una suspensión de yoduro de (3,3,3-trifluoropropil)-trifenilfosfino (23.5 g, 48.4 mmol) en THF (100 mL) a -78°C se agregó lentamente una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio (0.5 M en tolueno, 175 mL) a través de un embudo de adición bajo nitrógeno. La mezcla

25 resultante se agitó a -78°C por 45 minutos seguido por

152

adición por goteo de etilcloroformiato (puro, 5.0 mL). La mezcla de reacción después se dejó calentar hasta -20°C durante 3 horas mientras se agita. La reacción después se enfrió rápidamente vertiéndola en salmuera (100 mL) y se
5 extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía instantánea con acetato de etilo-hexano (0-100%) a través de una columna de gel de sílice (120 g) proporcionó el producto como un sólido amarillo ligero.

10 La recristalización de este material con Et_2O proporcionó el producto puro como un sólido blanco (6.7 g, 32%). Espectro de Masa (+ESI): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

C. Éster etílico del ácido 4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)-but-2-enóico

15 A una solución del éster etílico del ácido 4,4,4-trifluor-2-(trifenil-⁵-fosfaniliden)-butírico (2.0 g, 4.65 mmol) en THF (5 mL), se agregó 1 mL de hidrato de trifluoracetaldehído (tech.). La mezcla se selló en un tubo a presión y se calentó a 100°C por 3.5 horas. Después del
20 enfriamiento a 23°C , la mezcla de reacción se eluyó a través de una almohadilla de gel de sílice (100 g) y Na_2SO_4 con Et_2O (100 mL) para remover los productos de óxido de trifenilfosfina y agua. El eluyente se destiló para remover Et_2O y para proporcionar el producto como un líquido incoloro
25 (1.0 g, 86%).

154

D. Éster etílico del ácido 4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)-butírico

Se trató éster etílico del ácido 4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)-but-2-enóico (5.0 g, 20.0 mmol) en THF
5 (20 mL) con Pd/C (2.5 g, 5%), y H₂ (1 atm) a 25°C por 17 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla del reactivo de Celite®, enjuagado con Et₂O (50 mL) y lo filtrado se destiló para remover Et₂O y THF para proporcionar el producto como un líquido incoloro (5.0 g,
10 99%).

E. 4,4,4-Trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)-butan-1-ol

A una suspensión de LAH (1.0 g) en Et₂O (100 mL) a 25°C se agregó lentamente éster etílico del ácido 4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)-butírico (5.0 g, 19.8 mmol).
15 La mezcla resultante se agitó a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción fría se enfrió rápidamente secuencialmente con agua (1.0 mL), NaOH al 15% en agua (1.0 mL) y agua (3.0 mL). Después la mezcla resultante se dejó agitar a 25°C por 17 horas, se agregó Na₂SO₄ (20 g) y partiendo de 25°C se
20 continuó por 1 hora. La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla del reactivo Celite® y Na₂SO₄. Lo filtrado se destiló para remover todos los solventes para proporcionar el producto deseado como un líquido incoloro (1.7 g, 41%). Espectro de Masa (-ESI): 269 [M+OAc]⁻.

154

F. 4,4,4-Trifluor-2-(2,2,2-trifluor-etil)-
butiraldehído

Una solución de 4,4,4-trifluor-2(2,2,2-trifluoretil)butan-1-ol (1.5 g, 7.14 mmol) en CH₂Cl₂ saturado
5 con agua (30 mL) se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó el reactivo Dess-Martin (6.35 g, 14.99 mmol) en una porción. La suspensión resultante se agitó a 25°C, monitoreando el progreso de la reacción por análisis CCD (EtOAc/hexano 1:2). Como la relación de conversión del material resultante
10 retardado, se agregaron porciones de 2 mL adicionales de CH₂Cl₂ saturados con agua (tres porciones durante 15 minutos). Después de 19 horas a 25°C, la reacción se completó por CLAR. La solución se diluyó con Et₂O (50 mL) y se agregó una solución de tiosulfato de sodio, Na₂S₂O₃ (73.33 mmol, 11.6 g,
15 11 eq) en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado al 80% (50 mL). La mezcla se agitó rápidamente por 10 minutos hasta que ambas fases se limpiaron. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con
20 bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y salmuera (15 mL), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a 50% de su volumen original para dar 4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluor-etil)-butiraldehído como una solución (20 mL). Espectro de Masa (+ESI): (M+H)⁺.

146

155

G. 5-(3,3,3-Trifluor-1-(2,2,2-trifluoretil)propil)imidazolidina-2,4-diona

A cianuro de sodio (0.425 g, 8.65 mmol) y carbonato de amonio (0.9 g, 11.54 mmol) en H₂O (30 mL), se agregó
5 4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)butiraldehído (0.6 g, 2.88 mmol) en etanol (30 mL). La mezcla de reacción negra se calentó a 90°C. Después de 1 hora, la mezcla llegó a ser homogénea y se agitó a 90°C por 18 horas. Después del enfriamiento a 25°C, aproximadamente 40 mL del solvente se
10 removi6 *in vacuo*. Se agregó HCl concentrado (4 mL) para acidificar la mezcla a pH 1-2 y se formó un precipitado. Se filtró. El licor madre se lavó con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener
5-(3,3,3-trifluor-1-(2,2,2-trifluoretil)propil)imidazolidina-2,4-diona como un aceite
15 marrón marrón (1.01 g, 100%). Espectro de Masa (+ESI): 279, 280 (M+H)⁺.

H. 5,5,5-Trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-dl-norvalina

20 Se disolvió 5-(3,3,3-trifluor-1-(2,2,2-trifluoretil)propil)imidazolidin-2,4-diona (1.0 g, 3.59 mmol) en una solución de 10 mL de NaOH acuoso (0.575 g en 10 mL de H₂O, 14.38 mmol). La solución se dividió en 2 recipientes especiales para tecnología de microondas. La solución se
25 calentó por microondas en frascos sellados por 1 hora. Las

157

condiciones de microondas: 15 minutos a aproximadamente 100% de potencia, 150°C, 50 psi, después 5 minutos al rest, 0% de potencia. La secuencia se repitió hasta que la reacción se efectuó. Se removieron el agua y amoniaco de la mezcla de reacción *in vacuo* y la 5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-dl-norvalina cruda resultante (0.92 g, 100%) y la mezcla de NaOH se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro de Masa (+ESI): 254 (M+H)⁺.

10 I. N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-dl-norvalina

La 5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-dl-norvalina (0.92 g, 3.56 mmol) y la mezcla de NaOH se disolvió en agua (10 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de helado. Se disolvió 5-clorotiofen-2-sulfonilo (0.852 g, 3.9 mmol) en THF (10 mL) y se agregó por goteo a la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a 25°C y se agitó por 16 horas. El THF se removió *in vacuo* y la mezcla se acidificó a pH < 2 con 1N de HCl. Después de 15 minutos, un precipitado comenzó a caer de la mezcla blanca lechosa. Después de 60 minutos, la mezcla se enfrió en un refrigerado por 45 minutos y después se filtró. Lo precipitado se lavó con 1N de HCl (10 mL) para proporcionar un sólido blanco el cual se volvió gomoso. Se disolvió en EtOAc (100 mL). La capa

15
20
25

157

acuosa se lavó con EtOAc (3 x 50 mL) y las capas orgánicas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-dl-norvalina como un aceite marrón (1.3 g, 86.3%).

Espectro de Masa (+ESI): 434 (M+H)⁺.

J. N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-dl-norvalina

10 A una solución de N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-dl-norvalina (1.3 g, 5.23 mmol) en CH_2Cl_2 :MeOH (4:1) TMSCHN_2 (6 mL, 12 mmol), se agregó por goteo durante 10 minutos a 0°C hasta que persistió un color amarillo neón. Cuando la adición por goteo se
15 completó, la mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C durante 19 horas. El solvente se removió *in vacuo* para obtener N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-dl-norvalina de metilo (0.5 g, 37.31%).
Espectro de Masa (-ESI): 445 (M-H)⁻.

20 K. 5-cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil]tiofen-2-sulfonamida

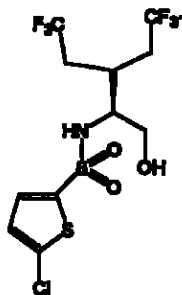
A una solución de N-[(5-clorotien-2-il)sulfonil]-5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-dl-norvalina (0.5 g, 1.11 mmol) en THF (10 mL) se agregó LiBH_4 (2.28 mL, 4.46
25 mmol) bajo atmósfera de N_2 a 0°C. La reacción se dejó

159

calentar a 25°C por 19 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se enfrió rápidamente con 2N de HCl (adición lenta), se diluyó con éter (40 mL) y la capa orgánica se lavó secuencialmente con 1N de HCl acuoso (10 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y salmuera (15 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un aceite crudo (0.362 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 12, eluyente: EtOAc-hexanos 1:6, para proporcionar 5-cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil]tiofen-2-sulfonamida como un aceite incoloro (0.001 g, 2.36%). Espectro de Masa (-ESI): 418 (M-H)⁻.

EJEMPLO 27

5-Cloro-N-[(1S)-(4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil)]tiofen-2-sulfonamida



A. 4-Metil-N-[(1Z)-4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)butilden]bencensulfonamida

Al extracto orgánico crudo de 4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)butiraldehído (preparado como en el Ejemplo 26, parte F, 0.6 g, 2.88 mmol) en éter (5 mL), se

agregó etóxido de titanio (IV) (.63 g, 11.54 mmol) seguido por sulfonamida (S)-(+)-tolueno (0.537 g, 3.46 mmol) y la solución se calentó a reflujo por 5 horas. La mezcla después se enfrió a 0°C y se agregó agua (35 mL) para precipitar sales de titanio. La suspensión se filtró a través de una almohadilla del reactivo Celite® y la pasta filtrada se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para obtener un aceite amarillo crudo (1.05 g). El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexanos 1:9, para proporcionar 4-metil-N-[(1Z)-4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)butiliden]bencensulfonamida como un aceite amarillo (0.41 g, 41.2%). Espectro de Masa (-ESI): 344 (M-H)⁻.

15 B. 4-Metil-N-[(1S)-4,4,4-trifluor-1-isociano-2-(2,2,2-trifluoretil)butil]bencensulfonamida

Se agregó a cianuro de dietilaluminio (0.223 mL, 1.73 mmol) en THF (10 mL) a 0°C alcohol isopropílico (76 mg, 1.27 mmol). Después de 15 minutos, esta solución se agregó a -78°C a una solución de sulfonamida de 4-metil-N-[(1Z)-4,4,4-trifluor-2-(2,2,2-trifluoretil)butiliden]benceno (0.4 g, 1.158 mmol) en THF (10 mL). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 25°C. Después de 5 horas, la CCD (EtOAc-hexano 1:4) indicó consumición del material de partida. La mezcla se enfrió a -78°C y se agregó el NH₄Cl

acuoso saturado (30 mL). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla del reactivo de Celite® y la almohadilla filtro se lavó con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas de lo filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con
5 EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para obtener un aceite crudo (0.360 g).

El producto crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 40, eluyente: EtOAc-hexano 1:6,
10 para proporcionar 4-metil-N-[(1S)-4,4,4-trifluor-1-isociano-2-(2,2,2-trifluoretil)butil]bencensulfonamida como un aceite incoloro (0.065 g, 15.18%). Espectro de Masa (-ESI): 371 (M-H)⁻.

C. 5,5,5-Trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-L-
15 norvalina.

Una solución de 4-metil-N-[(1S)-4,4,4-trifluor-1-isociano-2-(2,2,2-trifluoretil)butil]bencensulfonamida (0.065 g, 0.170 mmol) en HCl concentrado (10 mL) se calentó a 100°C por 19 horas. Después de enfriar la mezcla a 25°C, se lavó
20 con éter dietílico varias veces. La capa acuosa se concentró in vacuo para dar una mezcla de 5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-L-norvalina, NH₄Cl, y ácido 4-metilbencensulfónico (0.045 g, 100%). El aminoácido crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
25 Espectro de Masa (+ESI): 255 (M+H)⁺.

D. (2S)-2-Amino-5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)pentan-1-ol

A una solución de LiBH_4 (0.35 mL, 0.71 mmol) en THF (5 mL) a 0°C, se agregó clorotrimetilsilano (0.112 mL, 0.885 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25°C y, después de 30 minutos, se agregó por goteo a 0°C una suspensión de la sal de clorhidrato de 5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)-L-norvalina cruda (0.045 g, 0.177 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se calentó a 25°C y, después de 21 horas, se enfrió rápidamente con MeOH. Los volátiles se removieron *in vacuo* para dar un residuo, el cual se disolvió en NaOH acuoso 1N (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener (2S)-2-amino-5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)pentan-1-ol como un aceite amarillo ligero crudo (0.046 g, 100%). El alcohol de amino crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de Masa (+ESI): 240 (M+H)⁺.

E. 5-Cloro-N-[(1S)-(4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil)]tiofen-2-sulfonamida

Se agregó por goteo (5 min) cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo (0.193 g, 0.654 mmol) como una solución en CH_2Cl_2 (1.0 mL) a 0°C, una solución de (2S)-2-amino-5,5,5-trifluor-3-(2,2,2-trifluoretil)pentan-1-ol (0.042 g, 0.175 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL) y piridina (0.1 mL, 1.09 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche

162

(19 horas). Se recuperó una alícuota y la CCD (EtOAc-hexano 1:2) indicó que la reacción se completó. Se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y la capa orgánica se lavó con 1N de HCl (2 x 5 mL), NaCl acuoso saturado (5 mL). La capa orgánica se secó sobre
5 MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un sólido blancuzco
crudo (0.014 g). El producto crudo se purificó por el sistema
de cromatografía Biotage Flash™ 12, eluyente: EtOAc-hexanos
1:4, para proporcionar 5-cloro-N-[(1S)-(4,4,4-trifluor-1-
(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil)]tiofen-2-
10 sulfonamida como un sólido blanco (0.003 g, 4.1%). Espectro
de Masa (-ESI): 420 (M+H)⁺.

EJEMPLO 28

4,5-Dicloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-
(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

15

A. 3,3,3-Trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)
20 propilamina

Se agregó una solución de borohidruro de litio (2M de THF, 19.8 mL) a una solución del éster etílico del ácido 2-amino-4,4,4-trifluor-3-trifluormetil-butírico (5 g, 19.8 mmol), preparado como se describe (J. Med. Chem. 1981, 24, 1043-1047), en THF (80 mL) a 25°C y se agitó por 4 horas. Se
25

141

agregó 2M de HCl a la mezcla de reacción muy cuidadosamente hasta que el pH es menos que 2. El solvente orgánico se removi6 in vacuo y la capa acuosa se neutraliz6 con NaHCO₃ saturado hasta pH = 7. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propilamina como un aceite amarillo (3.2 g, rendimiento a 77%). El aceite crudo se purific6 lo suficiente para utilizarse en la reacción subsecuente.

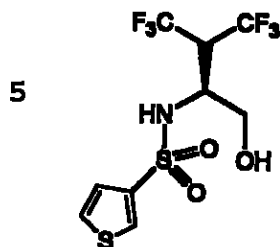
10 B. 4,5-Dicloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

Una solución de 3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propilamina (0.192 g, 0.9 mmol) en THF (1 mL) se agitó bajo nitr6geno a 25°C. Se agreg6 piridina (0.147 mL, 1.82 mmol) seguido por cloruro de 4,5-diclorotiofen-2-sulfonilo (0.226 g, 0.391 mmol) en THF (1 mL), y la solución resultante se agitó por 18 horas a 25°C. Después de la concentración, el residuo se recuper6 en EtOAc (15 mL) y se lav6 con HCl acuoso 1N (10 mL), salmuera (10 mL), y después se sec6 (Na₂SO₄). Después de la concentración, el producto crudo se purific6 por CCD preparatoria, eluyente: EtOAc:hexanos 30:70, para proporcionar 4,5-dicloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco (0.037 g, rendimiento al 9%, mezcla racémica). Espectro de Masa (-ESI): 423.9 (M-H)⁻.

25

EJEMPLO 29

N-[(1S)-3,3,3-Trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida



Una solución de (1S)-3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propilamina (preparada de
10 conformidad con el método del Ejemplo 13, 0.100 g, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), se agitó bajo nitrógeno a 25°C. Se agregó piridina (0.097 mL, 1.2 mmol) seguido por cloruro de 3-tiofensulfonilo (0.072 g, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL), y la
solución resultante se agitó por 18 horas a 25°C. La mezcla
15 de reacción cruda se cargó en el TsOH Syntage™ muestreado y después de la concentración se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 12, eluyente: EtOAc:hexanos 30:70, para obtener N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida como un sólido
20 blanco (0.053 g, rendimiento al 35%).

Espectro de Masa (-ESI): 355.9 (M-H)⁻.

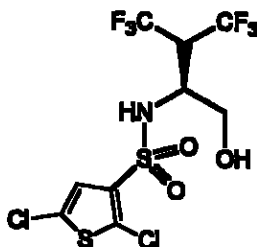
Anal. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_6\text{NO}_3\text{S}_2$ C, 30.25; H, 2.54; N, 3.92;

Encontrado: C, 30.55; H, 2.27; N, 3.77.

EJEMPLO 30

2,5-Dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida

5



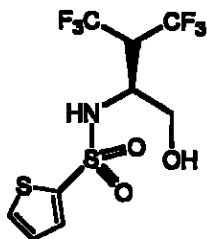
Se siguió el procedimiento descrito en el ejemplo 29 con la excepción que se usó cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo para proporcionar 2,5-dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida como un sólido blanco (0.026 g, rendimiento al 17%). Espectro de Masa (-ESI): 423.8 (M-H)⁻.

15

EJEMPLO 31

N-[(1S)-3,3,3-Trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

20



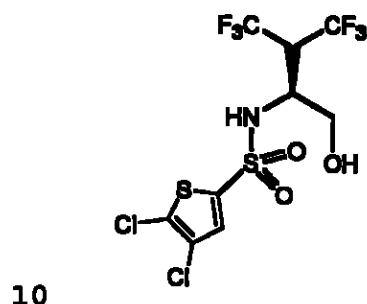
Se siguió el procedimiento descrito en el ejemplo 29, con excepción que se usó cloruro de 2-tiofensulfonilo para proporcionar N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido

25

blanco (0.024 g, rendimiento al 17%). Espectro de Masa (-ESI): 355.9 (M-H)⁻.

EJEMPLO 32

4,5-Dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

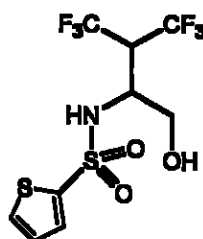


Se siguió el procedimiento descrito en el ejemplo 29 con la excepción que se usó cloruro de 4,5-diclorotiofen-2-sulfonilo para proporcionar 4,5-dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida como un sólido blanco (0.050 g, rendimiento al 29%). Espectro de Masa (-ESI): 423.8 (M-H)⁻.

EJEMPLO 33

(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico

20



25

A una solución de 3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propilamina (preparada de conformidad con el método del Ejemplo 28, Parte A, 105 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se agregó piridina (100 L) y cloruro de 2-tiofensulfonilo (90.5 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL). La solución se agitó por aproximadamente 16 horas a 25°C y después se concentró. Se agregó EtOAc (1 mL) y la solución se lavó con 1M de HCl, salmuera (1 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido crudo se purificó por el sistema de cromatografía Biotage Flash™ 12, eluyendo con EtOAc/hexanos (2:3), para dar (3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico (26.5 mg) como un sólido blanco.

Se prepararon los siguientes compuestos (Ejemplos 33-35, Tabla 1) usando cloruro de 2-tiofensulfónico, cloruro de 3-tiofensulfónico y cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfónico y empleando el procedimiento resumido en el Ejemplo 33.

20

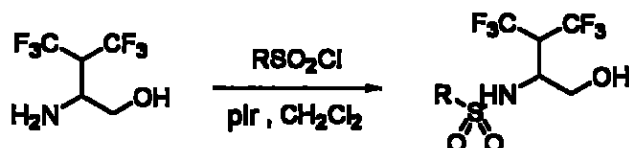


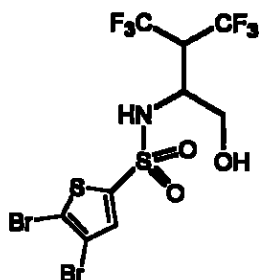
Tabla 1 (Datos LCMS*: Ión molecular y tiempo de retención)

	RSO ₂ Cl	3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propilamina
	Cloruro de 2-tiofensulfonilo	Ejemplo 33
		(356 M-H); 2.063 min
5	Cloruro de 3-tiofensulfonilo	Ejemplo 34
		(356 M-H); 2.013 min
	Cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo	Ejemplo 35
		(424 M-H); 2.564 min

* Series Hewlett Packard 1100 CLAR/EM, Columna Luna C18 2 x 30 mm, gradiente de elución: acetonitrilo al 40%/agua (HCOOH al 0.1%) a acetonitrilo al 100% (HCCOH al 0.1%) durante 3 minutos a una relación de flujo de 0.6 mL/min.

EJEMPLO 36

15 Dibromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida



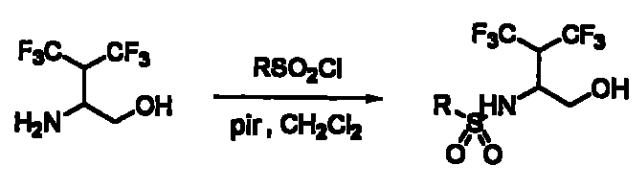
20

A una solución de 3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propilamina (preparada de conformidad con el método del Ejemplo 28, Parte A, 105 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se agregó piridina (100 L) y cloruro de 4,5-dibromo tiofen-2-sulfonilo (170 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL). La

25

solución se agitó por aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas a 25°C y después se concentró. Se agregó EtOAc (1 mL) y la solución se lavó con 1M de HCl (1 mL), salmuera (1 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Lo sólido crudo se recuperó en DMSO (0.5 mL) y se purificó por CLAR de fase inversa (el instrumento CLAR Gilson®, la columna C18 100 x 30 mm Luna®, gradiente de elución: acetonitrilo al 40%/agua (TFA al 0.075%) para acetonitrilo al 100% (TFA 0.075%) durante 15 minutos a relación de flujo de 20 mL/min) que proporciona el compuesto del título (13.8 mg) como un sólido blanco.

Se prepararon los siguientes compuestos (Ejemplos 36-39, Tabla 2) usando cloruro de 4,5-dibromotiofen-2-sulfonilo, cloruro de 2-bromo-5-cloro tiofen-2-sulfonilo, cloruro de 3-bromo-2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo y cloruro de benzotiofen-2-sulfonilo y empleando el procedimiento resumido en el Ejemplo 36.



20

25

171

Tabla 2 (Datos LCMS*: Ión molecular y tiempo de retención)

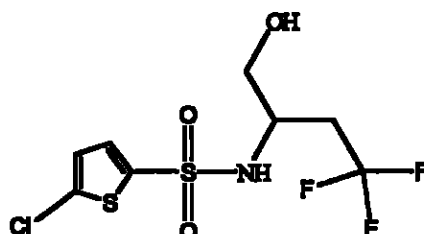
	RSO_2Cl	3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-(hidroximetil)propilamina
5	Cloruro de 4,5-dibromotiofen-2-sulfonilo	Ejemplo 36 (514.1 M-H); 1.882 min
	Cloruro de 3-bromo-5-clorotiofen-2-sulfonilo	Ejemplo 37 (470.1 M-H); 1.699 min
	Cloruro de 4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo	Ejemplo 38 (504.0 M-H); 1.916 min
10	Cloruro de benzotien-2-sulfonilo	Ejemplo 39 (406.2 M-H); 1.508 min

* Series Hewlett Packard 1100 CLAR/EM, Columna Luna C18 2 x 30 mm, gradiente de elución: acetonitrilo al 40%/agua (HCOOH al 0.1%) a acetonitrilo al 100% (HCCOH al 0.1%) durante 3 minutos a una relación de flujo de 0.6 mL/min.

15 EJEMPLO 40

Cloro-(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-sulfonamida

20



A. 2-Amino-4,4,4-trifluor-butan-1-ol

Se agregó una solución de cloruro de trimetilsililo (1.38 g, 12.73 mmol) a una solución de borohidruro de litio (3.2 mL, 2.0M en THF) y THF (5 mL) a 25°C. Después de la

171

agitación por 5 minutos, se agregó en porciones ácido 2-amino-4,4,4-trifluor-butírico (0.50 g, 3.18 mmol) durante un periodo de 5 minutos. La reacción se dejó agitar por 48 horas. La reacción se enfrió rápidamente por adición
5 cuidadosa de MeOH (5 mL) por goteo. El solvente se evaporó y el residuo se trató con una solución de hidróxido de potasio (KOH) (20%, 6 mL). La fase acuosa se extrajo usando diclorometano, 3 veces (10 mL cada una). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro.
10 Después de la filtración, el solvente se evaporó para proporcionar el 2-amino-4,4,4-trifluor-butan-1-ol como un aceite (0.174 g, 38%). Este aceite se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

B. 5-Cloro-(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-propil)-
15 tiofen-2-sulfonamida

A una solución de 2-amino-4,4,4-trifluor-butan-1-ol (0.161 g, 1.12 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 mL) a 25°C bajo nitrógeno, se agregó por goteo Et₃N (0.17 mL, 1.23 mmol) seguido también por adición por goteo de cloruro de 5-
20 clorotiofen-2-sulfonilo (0.243 g, 1.12 mol) como una solución en diclorometano (1 mL). La reacción se agitó por 18 horas a 25°C. La reacción después se enfrió rápidamente vertiéndola en un embudo separador, que contienen una solución de NaHCO₃. Se agregó CH₂Cl₂ adicional (15 mL). Después de la extracción,
25 la capa orgánica se lavó con una solución 1N de HCl, se

173

destilaron agua y salmuera. La fase orgánica después se secó sobre MgSO_4 y se concentró para un sólido crudo. Después de la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyente: hexano:EtOAc, 4:1 a 2:1, para obtener 5-cloro-(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-sulfonamida como un aceite claro que se cristalizó bajo vacío (0.191 g, 53%).

Espectro de Masa (-ESI): 321.9 (M-H)⁻.

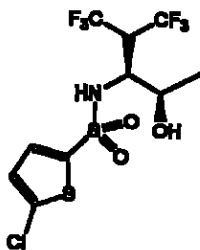
Anal. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}_2$ C, 29.68; H, 2.80; N, 4.33;

10 Encontrado: C, 29.75; H, 2.72; N, 4.10.

Ejemplo 41

5-Cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-[(1R)-1-hidroxietil]-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida

15



A. 5-Cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-S-(formil)propil]tiofen-2-sulfonamida

Una solución de 5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-S-(hidroximetil)propil]tiofen-2-sulfonamida (preparada de conformidad con el Ejemplo 5, 0.200 g, 0.511 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se
25 agregó el reactivo periodinano Dess-Martin (0.325 g, 0.767

171

123

mmol) en una porción, y la solución se agitó por 1 hora a 0°C. Después de 1 hora adicional a 25°C, la reacción se completó por CCD (EtOAc:PE 30:70). La solución se diluyó con Et₂O (100 mL), y a esta solución se agregó Na₂S₂O₃ (1.10 g) en 5 NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La mezcla resultante se agitó por 0.5 horas. Las capas líquidas se separaron, y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado adicional (10 mL) y salmuera (10 mL) y después se secó (Na₂SO₄). Después de la concentración, el residuo resultante (0.190 g, 95%) se usó 10 directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

B. *5-Cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-[(1R)-1-hidroxietil]-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida*

Una solución de 5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-15 (trifluormetil)-1-S-(formil)propil]tiofen-2-sulfonamida (0.188 g, 0.482 mmol) en THF (5 mL) se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó por goteo bromuro de metil magnesio (0.482 mL, 3.0 M en Et₂O), y la solución resultante se agitó por 2 horas a 25°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se 20 completó por CCD (EtOAc:PE 30:70). La solución se enfrió rápidamente con NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) y después se extrajo con Et₂O (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y después se secó (Na₂SO₄). Después de la concentración, el producto crudo se purificó por 25 cromatografía en placa preparatoria, eluyente: EtOAc:PE

125

174 .

30:70, seguido por CLAR quiral [la columna OJ Chiracel®; 2 x 25 cm, 254 nm, inyecciones 0.6 mL; fase móvil: 10 mL/min, EtOH al 10% en 7200; el producto es un pico, $R_f = 6.106$, pureza 99.9%] para obtener el mejor distereómero, 5-cloro-N-
5 [(1S)-3,3,3-trifluor-1-[(1R)-1-hidroxietil]-2-(trifluormetil)-propil]tiofen-2-sulfonamida, como un sólido blancuzco (0.043 g, 22%). Espectro de Masa (-ESI): 404 (M-H)⁻.

Anal. Calc. para $C_{10}H_{10}ClF_6NO_3S_2$ C, 29.60; H, 2.48; N, 3.45.

10 Encontrado: C, 29.59; H, 2.40; N, 3.41.

EJEMPLO 42

Ensayo ELISA A 40/42

A. Descripción Corta del Ensayo:

Los compuestos se diluyeron de soluciones base de
15 DMSO a 2 M y bajo un medio de cultivo celular. Los compuestos después se aplicaron a células CHO que portan el plásmido APP-REP-NL [Sudhir et al, J. Biolog. Chem. 267:25602-25608 (1992)] por un periodo de 22 horas. Después del periodo de condicionamiento, el medio se colectó, se
20 diluyó en amortiguador de ensayo que contiene proteína, y las muestras, controles, y estándares de péptido sintético se incubaron en una placa ELISA preparada. Usando un ELISA de intercalación con anticuerpos específicamente dirigidos contra el carboxilo termina de beta amiloide 40 ó 42 [análogo
25 al método reportado por Haugabook et al., J. Neurosci.

176

Methods 108:171-179 (2001) pero usando IgG1 anti-ratón de cabra (fuente: Southern Biotech) como el ancla, 6E10 como anticuerpo de captura (fuente: SENETEK), antiA 40 de conejo y antiA 42 (fuente: QCB) e IgG anti-conejo APL-asno (H+L, fuente: Southern Biotech) como el anticuerpo dirección], el efecto del tratamiento del compuesto en la producción celular del beta amiloide extracelular es cuantificado. Las células tratadas con compuestos se incubaron subsecuentemente en el medio de cultivo celular que contiene MTS-formaza. Después de un periodo de incubación corto, se leyeron las placas que contienen MTS/medio en un espectrómetro para determinar la extensión a la cual la toxicidad del compuesto afecta el metabolismo de las células y la capacidad para sintetizar beta amiloide.

B. Materiales para el Ensayo:

(i) Muestras de Prueba: los compuestos de muestra se proporcionaron como soluciones base 20 mM en una solución DMSO al 100%.

(ii) células APP-REP-NL: las líneas celulares cuantificadas se llevaron de semana a semana usando diluciones 1:100 y se cultivaron en DMEM suplementado con 1X antibiótico/antimicótico, 200 g/ml del antibiótico G418, y suero de bovino fetal certificado al 10%. Las células también se amontonaron en nitrógeno líquido. Periódicamente, se valoró la producción de beta amiloide, y las células se recuperaron en cultivo o se colocaron con progenitores a expresión completa.

(iii) Anticuerpos: Son de lotes certificados que han sido fácilmente cuantificados en este ensayo. Los anticuerpos se almacenaron en pequeñas alícuotas congeladas a -80°C que se deshielan y se usan.

5 (iv) Reactivos: son los de más alta calidad disponible. Ciertos reactivos son de "lote específico" y únicamente los reactivos de aquellos de fabricante y lote específico pueden ser usados.

10 (v) Artículos de Plástico: son de la más alta calidad disponible.

C. Criterio para actividad

Un compuesto se considera activo si tiene un EC_{50} para reducción A 40 de $< 100 \text{ M}$ y no es tóxico a dosis en la proximidad del EC_{50} .

15 D. Inhibidor beta amiloide estándar

La referencia del inhibidor de gamma secretasa DAPT (LY374973, AN37124: Dovey, H.F. et al., J. Neurochem 76: 173-181 (2001)) se preparó como se resume en el documento WO 98/22494 y se probó en el ELISA Ab40/42 y da $\text{A } 40\text{EC}_{50} = 171 \text{ nM}$ y $\text{A } 42\text{EC}_{50} = 128 \text{ nM}$.

20 EJEMPLO 43

Ensayo de Liberación de Represor (ELR)

Los compuestos se generaron como se describe en los Ejemplos anteriores, se probaron en el ELR de conformidad con las técnicas publicadas [Shuey, D.J., Sheiffele, P., Jones, 25 D., Cockett, M.I., and Quinet, E.M. (1999), "Repressor

177

release: a useful tool for monitoring amyloid precursor protein (APP) proteolysis in mammalian cells", *Society for Neuroscience Abstracts*, Vol. 25, 29th annual Meeting of Society for Neuroscience, Miami Beach, Florida, Octubre 23-
5 28, 1999]. Brevemente, este ensayo se realiza como sigue:

A. Cultivo de Células

Se cultivaron las células CHO-K1 en medio DMEM completo (DMEM - Alta glucosa con suero de bovino fetal al 10%, Aminoácidos no esenciales al 1%, y Penicilina-Estreptomicina al
10 1%) a 37°C con CO₂ al 5%. Se colocaron dos millones de células en platos de 10 cm por 24 horas antes de la transfección.

Se completaron las transfecciones temporales como se recomendó por Gibco BRL usando su sistema Lipofectamina Plus®. Primero, se agregaron 6 g de pRSVO-luc y 6 g ADN del constructo de APP-lacI a
15 460 L del medio de transfección Opti-Mem y se incubó con 30 L del reactivo Plus® por 15 minutos. Después una mezcla líquida de 40 L del reactivo Lipofectamina Plus® y 460 L del medio de transfección Opti-Mem se incubaron con la mezcla del reactivo ADN-Plus por 15 minutos. Durante la incubación de ADN-lípido, las células CHO-K1 se lavaron una
20 vez y se cubrieron en 5.0 mL del medio DMEM sin Penicilina-Estreptomicina. La preparación de ADN-lípido es después formada en capas en estas células y se incubaron a 37°C durante la noche.

Uno y medio millón de células transfectadas por cavidad (100 L del volumen total) se colocaron en Placas de
25 Cultivo de 96 cavidades Packard™ opacas, estériles en medio

179

178

DMEM completo claro (DMEM - sin rojo fenol) y se incubaron a 37°C con CO₂ al 5% por 3-5 horas.

B. Dilución del Compuesto

Los compuestos se diluyeron usando dos diferentes protocolos; un protocolo es usado para compuestos proporcionados puros (polvo pesado en vial) y el otro protocolo es usado para compuestos proporcionados en solución (20 mM en DMSO en placas de 96-cavidades). Para ambos protocolos, 25 mM de Hepes y 25 mM de Hepes/DMSO al 1% se prepararon en fresco para ser usados como diluyente. Se usó el Hepes/DMSO como el diluyente control e todas las placas experimentales.

La siguiente tabla describe las etapas para dilución del compuesto (favor de notar que la última etapa es la adición de compuestos para células/medio en una placa de cultivo de tejido):

15

Tabla 3

	Solución Base	Concentración 10 mg/mL	Dilución X mg del compuesto (vial) diluido con DMSO al 100%
20	Dilución 1	1 mg/mL	20 L de solución base 180 L de Hepes 25 mM
	Dilución 2	200 mg/mL	60 L de Dilución 1 240 L de Hepes 25 mM
25	Dilución 3 (en Placa Celular)	20 g/mL	11.3 L Dilución 2 (en 100 mL células/cavidad)

180

179

Debido a que algunos compuestos llegaron en formato de 96 cavidades a 20 mM, lo siguiente representa el protocolo para su dilución (note que un peso molecular promedio de estos compuestos se usaron para calcular estas diluciones y como anteriormente, la última etapa es la adición del compuesto para células/media en la placa de cultivo de tejido):

Tabla 4

10	Solución Base (conc. Original)	Concentración	Dilución
	Dilución 1	-	20 mM de solución
		Aproximadamente 200 g/mL	6 L de solución base
			194 L de Hepes 25 mM
	Dilución 2 (en Placa Celular)	Aproximadamente 20 g/mL	11.3 L Dilución 2 (en 100 L células/cavidad)

15

Una vez que los compuestos se diluyeron, se aplicaron en duplicado en células en placas de cultivo de tejido (preparadas anteriormente). Las células se incubaron con el compuesto a 37°C con CO₂ al 5% por unas 36-48 horas adicionales.

20

C. Medición del Ensayo

Se realizaron los ensayos de luciferasa (el reactivo LucLite®, Packard) y se leyeron en un instrumento TopCount® Packard. El medio se removió de cada placa de 96 cavidades y se colocó con 100 L de PBS por cavidad (con Mg²⁺ y Ca²⁺). Se agregó un volumen igual (100 L) del amortiguador lisis LucLite®/sustrato a

25

181

180

cada cavidad y las placas se sellaron y mezclaron en la oscuridad en un agitador rotatorio por aproximadamente 15 a aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Las lecturas de luciferasa después se toman en el instrumento TopCount®. Las mediciones se expresan como unidades de luz relativa (ULR) y se calcularon y analizaron en el programa MS Excel® como sigue.

D. *Análisis de datos*

Los resultados de este ensayo con respecto a los compuestos ejemplificados en este documento en la siguiente tabla. Un compuesto se considera activo en ARR si conduce a al menos un incremento de 1.5 partes la actividad de luciferasa a 20 g/mL y no es tóxico, como se determina por pérdida de señal (0.75 veces de incremento). El incremento de partes es la cantidad de actividad de luciferasa (medición en unidades de luz relativa) sobre el diluyente control. El SEM representa el error estándar de la media por incremento de partes (no mostrada). Todos los compuestos probados se encuentran por no ser tóxicos.

20 E. Inhibidor beta amiloide estándar

La referencia del inhibidor gamma secretasa DAPT (LY374973, AN37124; Dovey, H.F. et al., J. Neurochem. 76: 173-181 (2001) se preparó como se resumió en la Publicación de Patente Internacional No. WO 98/22494 y se probó en ARR y se exhibió a 18.5-28.1 partes incrementadas en actividad de

182

luciferasa a 20 g/mL.

Tabla 5 - Compuestos Ejemplares de la Invención.

	#	Datos	Nombre
	Ejem.	ARR	
5	1	3.2	5-cloro-N- [(1S,2R) -4,4,4-trifluor-1-
		3.7	(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida
	2	3.7	5-cloro-N- [(1S,2R) -2-etil-4,4,4-trifluor-1-
		4.3	(hidroximetil) butil]tiofen-2-sulfonamida
10	3	5.4	
		4.3	5'-cloro-N- [(1S,2S) -2-etil,4,4,4-trifluor-1-
	4		(1-hidroxietil) butil]tiofen-2'-sulfonamida
		3.7	5'-cloro-N- [3,3,3-trifluor-2-
15	5		(trifluormetil) -1-
			(hidroximetil) propil]tiofen-2'-sulfonamida
	6	3.8	5'-cloro-N- [3,3,3-trifluor-2-
			(trifluormetil) -1-S-
20	7		(hidroximetil) propil]tiofen-2'-sulfonamida
		4.2	5-cloro-N- [(1R,2S) -2-etil-4,4,4-trifluor-1-
	8		(hidroximetil) butil]tiofen-2-sulfonamida
		3.9	5-cloro-N- [4,4,4-trifluor-1-
25	9		(hidroximetil) butil]tiofen-2-sulfonamida
		2.8	5-cloro-N- { (1S,2R) -4,4,4-trifluor-1- [(1S) -1-
	10		hidroxietil] -2-metilbutil}tiofen-2-
			sulfonamida
	11	2.8	5-cloro-N- { (1S,2R) -4,4,4-trifluor-1- [(1R) -1-
			hidroxietil] -2-metilbutil}tiofen-2-
	12		sulfonamida
		5.2	5-cloro-N- [(1S,2S) -4,4,4-trifluor-1-
	13		(hidroximetil) -2-metilbutil]tiofen-2-
			sulfonamida
	14	4.2	(2S,3S) -2- (5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-
			sulfonil) -amido-5,5,5-trifluor-3-etil-
	15		pentan-1-ol
		1.6	(2S,3R) -2- (5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-
	16		sulfonil) -amido-5,5,5-trifluor-3-fenil-
			pentan-1-ol
	17	6.2	5-cloro-N- [1- (4,4-difluorciclohexil) -2-
		5:8	hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida
	18	4.7	5-cloro-N- [1- (6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-
			3-il) -2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida
	19		
		3.9	5-cloro-N- [(1S,2R) -4,4,4-trifluor-1-formil-
	20		2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida

182

	17	3.6	N-[(1S,2R)-1-acetil-4,4,4-trifluor-2-metilbutil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida
	18	2.9	5-cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxi-1-metiletil)2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida
5	19		4-bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
	20		4-bromo-5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
	21		5-cloro-4-fluor-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
10	22		5-bromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
	23		5-fluor-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
	24		5-bromo-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
	25		5-fluor-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
15	26		5-cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil]tiofen-2-sulfonamida
	27	□	5-cloro-N-[(1S)-(4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil)]tiofen-2-sulfonamida
	28		4,5-dicloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
20	29		N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida
	30		2,5-dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida
	31		N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
	32		4,5-dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
25			

181

183

	33		(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido
			tiofen-2-sulfónico
	34		(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido
			tiofen-3-sulfónico
5	35		(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido 2,5-
			dicloro-tiofen-3-sulfónico
	36		4,5-dibromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
	37		3-bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
10	38		4-bromo-2,5-dicloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida
	39		(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido
			benzo[b]tiofen-2-sulfónico
	40	3.8,	5-cloro-(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-sulfonamida
		4.2	
	41	6.2	5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-[(1R)-1-hidroxietil]-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida
15			

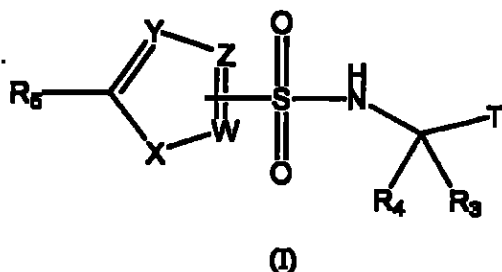
* incremento de partes de APPI, todos los compuestos probados a 20 g/mL.

Todas las publicaciones citadas en esta
 20 especificación se incorporan en este documento por
 referencia. Mientras la invención se ha descrito con
 referencia a una modalidad particularmente preferida, se
 apreciará que se pueden hacer modificaciones sin apartarse
 del espíritu de la invención. Tales modificaciones pretenden
 25 caer dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

185

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde la Fórmula (I) tiene la estructura:



10

caracterizado porque:

T se selecciona del grupo que consiste de CHO, COR₃, y C(OH)R₁R₂;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, CF₃, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido.

R₃ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

R₄ se selecciona del grupo que consiste de (CF₃)_nalquilo, (CF₃)_n(alquilo sustituido), (CF₃)_nalquil fenilo, (CF₃)_nalquilo(fenilo sustituido), y (F)_ncicloalquilo;

n = 1-3;

R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, CF₃, dieno fusionado a Y cuando Y = C, y

25

135

dieno sustituido fusionado a Y cuando Y = C;

W, Y, y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste de C, CR₆ y N con la condición de que al menos uno de W o Y o Z deba ser C;

5 R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido;

X se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO₂ y NR₇;

R₇ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, 10 bencilo, bencilo sustituido, fenilo y fenilos sustituido; y

R₈ se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, CF₃, fenilo y fenilo sustituido;

o sales, hidratos o profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15 2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R₅ es halógeno.

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R₅ es cloro, bromo o fluor.

4. Compuesto de conformidad con cualquiera de las 20 reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

5. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque W es C y Z es CR₆.

6. Compuesto de conformidad con cualquiera de las 25 reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque X es S, y W, Y, y Z se

187

seleccionan independientemente de C o CR₆, siempre que uno de W, Y o Z sea C.

7. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R₄ se selecciona del grupo
5 que consiste de (CF₃)_nalquilo inferior, (CF₃)_n(alquilo inferior sustituido), (CF₃)_nalquil fenilo inferior, y (CF₃)_nalquilo inferior(fenilo sustituido) de estereoquímica S.

8. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es S, W es C, Y es CH, Z es CH, R₅
10 es cloro, R₄ es CF₃CH₃CHCH₃, R₃, R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno, el cual tiene la estereoquímica 1S,2R.

9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es S, W es C, Y es CH, Z es CH, R₅
es cloro, R₄ es CF₃CH₃CHCH₃, R₃, R₁ y R₂ son cada uno
15 hidrógeno, el cual tiene la estereoquímica 1S.

10. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W es N y X es NR₇.

11. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo
20 que consiste de:

5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida;

25 5'-Cloro-N-[(1S,2R)-2-etil,4,4,4-trifluor-1-(1-

- hidroxietil)butil]tiofen-2'-sulfonamida;
 5'-Cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-hidroximetil]propil]tiofen-2'-sulfonamida;
 5'-Cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-S-(hidroximetil)propil]tiofen-2'-sulfonamida;
 5 Cloro-N-[(1R,2S)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida;
 5-Cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil) butil]tiofen-2-sulfonamida;
 10 5-Cloro-N-{(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-[(1S)-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;
 5-Cloro-N-{(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-[(1R)-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;
 5-Cloro-N-[(1S,2S)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;
 15 (2S,3S)-2-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonil)-amido-5,5,5-trifluor-3-etil-pentan-1-ol;
 (2S,3R)-2-(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-amino-5,5,5-trifluor-3-fenil-pentan-1-ol;
 20 5-Cloro-N-[1-(4,4-difluorciclohexil)-2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida;
 5-Cloro-N-[1-(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida;
 5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-formil-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;
 25

- N-[(1S,2R)-1-Acetil-4,4,4-trifluor-2-metilbutil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida;
- 5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxi-1-metiletil)2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;
- 5 4-Bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 4-Bromo-5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 5-Cloro-4-fluor-N[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 10 5-Bromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 5-Fluor-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 15 5-Bromo-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 5-Fluor-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 5-Cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil]tiofen-2-sulfonamida;
- 20 5-Cloro-N-[(1S)-(4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil)]tiofen-2-sulfonamida;
- 4,5-Dicloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 25 N-[(1S)-3,3,3-Trifluor-1-(hidroximetil)-2-

- (trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida;
- 2,5-Dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida;
- N-[(1S)-3,3,3-Trifluor-1-(hidroximetil)-2-
- 5 (trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 4,5-Dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- (3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico;
- 10 (3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido tiofen-3-sulfónico;
- (3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-sulfónico;
- 4,5-Dibromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-
- 15 (trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 3-Bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 4-Bromo-2,5-dicloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;
- 20 (3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico;
- 5-Cloro-(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-sulfonamida;
- y
- 25 5-Cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-[(1R)-1-hidroxietil]-2-

(trifluorometil)propil]tiofen-2-sulfonamida; o una sal, hidrato o profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-N-[(1S)-(4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil)]tiofen-2-sulfonamida; o una sal, hidrato o profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es O, y W, Y, y Z se seleccionan independientemente de C o CR₆, siempre que uno de W, Y o Z sea C.

14. Compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R₅ es halógeno, R₄ se selecciona del grupo que consiste de (CF₃)_nalquilo inferior, (CF₃)_n(alquilo inferior sustituido), (CF₃)_nalquil fenilo inferior, y (CF₃)_nalquilo inferior(fenilo sustituido) de estereoquímica S, y R₃ y R₁ y R₂ son todos H.

15. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es C(OH)R₁R₂, R₁, R₂, y R₃ son H, y R₄ es (F)_ncicloalquilo.

16. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es C(OH)R₁R₂, R₁, R₂, y R₃ son H, y R₄ es (CF₃)_nalquilo.

17. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es C(OH)R₁R₂, R₁ es CH₃, R₂ es H, R₃ es H, y R₄ es (CF₃)_nalquilo.

191

18. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es CHO, R₃ es H, y R₄ es (CF₃)_nalquilo.

19. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es C(OH)R₁R₂, R₁, R₂ y R₃ son H, y R₄ es (CF₃)₂CH
5 de estereoquímica S.

20. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es CHO, R₃ es H, y R₄ es CH(CH₃)CH₂CF₃ de estereoquímica S.

21. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es C(O)R₈, R₃ es H, R₄ es
10 CH(CH₃)CH₂CF₃ de estereoquímica S, y R₈ es CH₃.

22. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es C(OH)R₁R₂, R₁, R₂ y R₃ son H, y R₄ es CH(CH₂CF₃)₂ de estereoquímica S.

23. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es C(OH)R₁R₂, R₁, R₂ y R₃ son H, y R₄ es CH(CH₃)CH₂CF₃ de estereoquímica S.
15

24. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es C(OH)R₁R₂, R₁ es CH₃, R₂ y R₃ son
20 H, R₄ es CH(CF₃)₂ de estereoquímica S.

25. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es C(OH)R₁R₂, R₁, R₂ y R₃ son H, y R₄ es (F)_ncicloalquilo.

26. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable se
25

193

selecciona del grupo que consiste de sales de ácidos orgánicos, sales de ácidos inorgánicos, sales de bases, y mezclas de las mismas.

27. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque la sales de ácidos orgánicos e inorgánicos se
5 seleccionan del grupo que consiste de ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido malico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido
10 toluensulfónico y mezclas de las mismas.

28. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque las sales de bases se seleccionan del grupo que consiste de hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de potasio y mezclas de las mismas.

15 29. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 y un portador fisiológicamente compatible.

30. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un profármaco de conformidad con cualquiera de los
20 compuestos de las reivindicaciones 1 a 28 y un portador fisiológicamente compatible.

31. Método para inhibir la producción beta amiloide en un sujeto, caracterizado porque comprende las etapas de suministrar un compuesto de conformidad con
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una composición

farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29 ó 30.

32. Método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque dicho compuesto es suministrado oralmente, por inyección o por inhalación.

5 33. Método para tratar una enfermedad, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, amiloidosis sistémica, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, miositis de
10 cuerpos de inclusión, deterioro cognitivo medio (MCI) y síndrome de Down, en un sujeto, dicho método comprende las etapas de administrar un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una composición de conformidad con la reivindicación 29 ó 30 a dicho sujeto en una cantidad suficiente para aliviar los síntomas o el
15 progreso de dicha enfermedad.

34. Kit farmacéutico, caracterizado porque comprende un recipiente que comprende una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29 ó 30.

35. Método para preparar un compuesto de
20 sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) filtrar una mezcla diastereomérica de un aminoéster, dicho aminoéster que tiene al menos un centro quiral y al menos, un grupo trifluormetilo o fluor unido al
25 menos a un centro quiral a través de un grupo alquilo;

(b) tratar el aminoéster con DIBAL-H en tolueno para proporcionar N-bencilaminoalcohol;

(c) hidrogenar el N-bencilamino alcohol con un catalizador y proporcionar un aminoalcohol;

5 (d) sulfatar el amino alcohol de (c) con un cloruro de sulfonilo heterocíclico; y

(e) cristalizar el producto sulfonilado de (d) para proporcionar el compuesto de sulfonamida heterocíclica trifluormetilado o fluorado quiralmente puro.

10 36. Método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el compuesto de sulfonamida heterocíclica trifluormetilada es un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

15 37. Método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque la etapa de cristalización se realiza usando acetato de etilo y hexanos.

38. Método para preparar un compuesto de sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada, caracterizado porque comprende las etapas de:

20 (a) tratar un aldehído trifluormetilado o fluorado con un agente de deshidratación y una sulfonamida quiral para formar una sulfonamida quiral trifluormetilada o fluorada;

(b) tratar dicha sulfonamida quiral trifluormetilada o fluorada con un agente de cianación para
25 formar un α -amino nitrilo diastereomérico trifluormetilado o

195

fluorado.

(c) hidrolizar dicho α -amino nitrilo diastereomérico trifluormetilado o fluorado a un α -aminoácido trifluormetilado;

5 (d) reducir dicho α -aminoácido trifluormetilado o fluorado a un β -amino alcohol trifluormetilado o fluorado; y

(e) hacer reaccionar dicho β -amino alcohol trifluormetilado o fluorado con un cloruro de sulfonilo heterocíclico para formar dicha sulfonamida heterocíclica
10 trifluormetilada o fluorada.

39. Método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque además comprende:

(f) extraer dicha sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada.

15 40. Método de conformidad con la reivindicación 38 ó 39, caracterizado porque además comprende purificar dicha sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada.

41. Método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque dicha sulfonamida heterocíclica
20 trifluormetilada o fluorada es purificada usando cromatografía.

42. Método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque dicho agente de deshidratación es etóxido de titanio, magnesio, sulfato, o tamices moleculares 4Å.

192

43. Método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque dicha sulfonamida quiral es S-(+)-toluensulfinamida o t-butansulfonamida.

44. Método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque dicho agente de cianación es cianuro de etil isopropoxi aluminio.

45. Método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el agente de deshidratación es etóxido de titanio, dicha sulfonamida quiral es S-(+)-toluensulfinamida, y dicho agente de cianación es cianuro de etil isopropoxi aluminio.

46. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una composición de la reivindicación 20 ó 30, o dicha sales de los mismos aceptables en la preparación de un medicamento.

47. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una composición de la reivindicación 29 ó 30, en la preparación de un medicamento útil para administración a un sujeto mamífero para inhibir la producción beta amiloide.

48. Uso de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque el compuesto se administra oralmente, por inyección o por inhalación.

49. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o composición de

197

la reivindicación 29 ó 30, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, amiloidosis sistémica, 5 hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, miositis de cuerpos de inclusión, deterioro cognitivo medio (MCI) y síndrome de Down.

198

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-09-14-528
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Melody L Marsden
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Melody L Marsden, Notario Público, Condado de Dauphin, Commonwealth de Pennsylvania

Certificado

5. en Harrisburg, Pennsylvania
6. el día 30 de agosto de 2005
7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Commonwealth de Pennsylvania
8. No. 200531699
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello del Secretario del Commonwealth de Pennsylvania
- Pedro A. Cortés

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 8177
ANTTA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES,

puerto
468655

15/09/05
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP 15 A 11 50
UCB

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Estado de Pennsylvania)
) ss:
Condado de Montgomery)

En este día 23 de agosto de 2005, certifico que el documento anterior/adjunto es una fotocopia fiel, exacta, completa y no alterada hecha por Sandra Weiss de un documento de Cesión firmado por los Cedentes nombrados, Anthony Frank Kreft el 4 de abril de 2003, Lynn Resnick el 4 de abril de 2003, Scott Christian Mayer el 4 de abril de 2003, George Diamantidis el 4 de abril de 2003, Derek Cecil Cole el 28 de abril de 2003, Ting Wang el 22 de abril de 2003, Rocco John Galante el 22 de abril de 2003 y Molly Hoke el 8 de abril de 2003.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello seco.

Commonwealth de Pennsylvania

Sello Notarial
Melody L. Marsden, Notario Público
Lower Gwyned Twp. Condado de Montgomery
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008

CESIÓN

POR CUANTO, Anthony Frank Kreft, Lynn Resnick, Scott Christian Mayer, George Diamantidis, Derek Cecil Cole, Ting Wang, Rocco John Galante y Molly Hoke en adelante llamados CEDENTES, han inventado y son los propietarios de una invención llamada INHIBIDORES DE SULFONAMIDAS HETEROCICLICAS QUE CONTIENEN TRIFLUOROMETILO DE PRODUCCION BETA AMILOIDE, habiendo sido dicha invención expresada y descrita en la solicitud para Patente de Invención de los Estados Unidos que ha sido preparada en conexión con dicha invención, y que ha sido firmado por los CEDENTES; y

POR CUANTO, Wyeth, una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware y comprometida en negocios en Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América, en adelante llamada CESIONARIO, desea adquirir dicha Invención y cualquiera y todas las solicitudes para Patentes de Invención y cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos y todos los países extranjeros que pudiesen expedirse para ello;

AHORA, POR LO TANTO, EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR que en contraprestación de la suma de Un Dólar (\$1.00) pagada a los CEDENTES por el CESIONARIO, el recibo y suficiencia de los cual se reconoce por el presente, y por otras causas contractuales adecuadas, los CEDENTES han vendido, cedido y transferido, y por el presente venden, ceden y transfieren al CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, todo el derecho, título e interés para, de y dentro de los Estados Unidos y todos los países extranjeros, en y de la invención anteriormente

201

mencionada y en y de cualquier solicitud de Patente de Invención que el CESIONARIO a costo propio puede ocasionar que se presente en los Estados Unidos, bajo un tratado internacional, o en cualquier país extranjero, y en cualquier patente de los Estados Unidos o extranjera que pudiese otorgarse sobre dicha invención, incluyendo cualquiera no provisional, extensiones, divisiones, reemisiones, continuaciones o continuaciones en parte.

Y los CEDENTES por el presente autorizan y solicitan al Director de Patentes y Marcas de los E.U. para que expida cualquiera y todas las Patentes de Invención al CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, como el propietario de todo derecho, título e interés en ello.

Y por dicha contraprestación, por el presente se conviene y acuerda que a solicitud y costa del CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, los CEDENTES ejecutarán cualquier documento adicional y harán dichas otras acciones y cosas según sean necesarias y adecuadas para obtener Patentes de Invención para dicha invención en los Estados Unidos y en dichos países extranjeros según el CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios elijan, y traspasará el título a ello al CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios.

Y los CEDENTES por el presente autorizan y ordenan a sus apoderados para que inserten en el espacio proporcionado a continuación, el número serial y la fecha de presentación de la solicitud anteriormente mencionada para Patente de Invención de los Estados Unidos cuando la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos les haga saber la misma.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, esta cesión ha sido firmada en las fechas indicadas a continuación.

292

Fecha: 04/04/03	(firma: ilegible)	(SELLO)
	Anthony Frank Kreft	
Fecha: 04/04/03	(firma: ilegible)	(SELLO)
	Lynn Resnick	
Fecha: 04/04/03	(firma: ilegible)	(SELLO)
	Scott Christian Mayer	
Fecha: 04/04/03	(firma: ilegible)	(SELLO)
	George Diamantidis	
Fecha: 04/28/03	(firma: ilegible)	(SELLO)
	Derek Cecil Cole	
Fecha: 04/22/03	(firma: ilegible)	(SELLO)
	Ting Wang	
Fecha: 04/22/03	(firma: ilegible)	(SELLO)
	Rocco John Galante	
Fecha: 04/08/03	(firma: ilegible)	(SELLO)
	Molly Hoke	

291

253

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Middlesex)

Ante mí, el suscrito, un notario público, en y para el condado anteriormente mencionado, en este día 4 de abril de 2003, Anthony Frank Kreft compareció personalmente quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y quien reconoció que la ejecución del mismo era un acto y acción libre de su parte y que deseaba que el mismo fuese registrado como tal.

Carole K. Kamrad	(firma: ilegible)
Notario Público de New Jersey	Notario Público
Mi Comisión Expira el 25 de noviembre de 2007	

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Middlesex)

Ante mí, el suscrito, un notario público, en y para el condado anteriormente mencionado, en este día 4 de abril de 2003, Lynn Resnick compareció personalmente quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y quien reconoció que la ejecución del mismo era un acto y acción libre de su parte y que deseaba que el mismo fuese registrado como tal.

Carole K. Kamrad	(firma: ilegible)
Notario Público de New Jersey	Notario Público
Mi Comisión Expira el 25 de noviembre de 2007	

205

204

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Middlesex)

Ante mí, el suscrito, un notario público, en y para el condado anteriormente mencionado, en este día 4 de abril de 2003, **Scott Christian Mayer** compareció personalmente quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y quien reconoció que la ejecución del mismo era un acto y acción libre de su parte y que deseaba que el mismo fuese registrado como tal.

Carole K. Kamrad	(firma: ilegible)
Notario Público de New Jersey	Notario Público
Mi Comisión Expira el 25 de noviembre de 2007	

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Middlesex)

Ante mí, el suscrito, un notario público, en y para el condado anteriormente mencionado, en este día 4 de abril de 2003, **George Diamantidis** compareció personalmente quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y quien reconoció que la ejecución del mismo era un acto y acción libre de su parte y que deseaba que el mismo fuese registrado como tal.

Carole K. Kamrad	(firma: ilegible)
Notario Público de New Jersey	Notario Público
Mi Comisión Expira el 25 de noviembre de 2007	

206

205

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

Ante mí, el suscrito, un notario público, en y para el condado anteriormente mencionado, en este día 28 de abril de 2003, Derek Cecil Cole compareció personalmente quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y quien reconoció que la ejecución del mismo era un acto y acción libre de su parte y que deseaba que el mismo fuese registrado como tal.

Janice A. White
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(firma: ilegible)
Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

Ante mí, el suscrito, un notario público, en y para el condado anteriormente mencionado, en este día 22 de abril de 2003, Ting Wang compareció personalmente quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y quien reconoció que la ejecución del mismo era un acto y acción libre de su parte y que deseaba que el mismo fuese registrado como tal.

Janice A. White
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(firma: ilegible)
Notario Público

207

296

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

Ante mí, el suscrito, un notario público, en y para el condado anteriormente mencionado, en este día 22 de abril de 2003, Rocco John Galante compareció personalmente quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y quien reconoció que la ejecución del mismo era un acto y acción libre de su parte y que deseaba que el mismo fuese registrado como tal.

Janice A. White
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(firma: ilegible)
Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Middlesex)

Ante mí, el suscrito, un notario público, en y para el condado anteriormente mencionado, en este día 8 de abril de 2003, Molly Hoke compareció personalmente quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y quien reconoció que la ejecución del mismo era un acto y acción libre de su parte y que deseaba que el mismo fuese registrado como tal.

Carole K. Kamrad
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 25 de noviembre de 2007

(firma: ilegible)
Notario Público

308

207

Solicitud para Patente de Invención de los Estados Unidos Número Serial
60/459.223, presentada el 31 de marzo de 2003.

(firma: ilegible)

Howson and Howson

209

**OFICINA DE PATENTES Y MARCAS
DE LOS ESTADOS UNIDOS**

Funcionario Financiero Principal y Funcionario Administrativo Principal

Washington, DC 20231

www.uspto.gov

15 de octubre de 2003

PTAS

HOWSON AND HOWSON

CATHY A. KODROFF

SPRING HOUSE CORPORATE CENTER

BOX 457

SPRING HOUSE, PA 19477

**OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO**

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE CARRETEL Y MARCO CUYAS REFERENCIAS SE MENCIONAN MAS ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE

209

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS

MADISON, NEW JERSEY 07940

NUMERO DE SERIE: 60459228

FECHA DE PRESENTACION:

PATENTE NUMERO:

03/31/2003

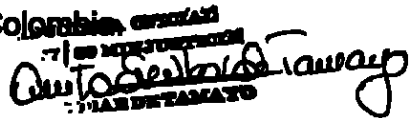
FECHA DE EXPEDICION:

SAUNDRA BALLENGER, EXAMINADOR

DIVISION DE TRASPASOS

OFICINA DE REGISTROS PUBLICOS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 14 de septiembre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
TRADUCTORA OFICIAL
MINISTERIO DE JUSTICIA
REPUBLICA DE COLOMBIA

211

210

COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LAS SOLICITUDES DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

FECHA DE REGISTRO: 05/09/2003 CARRETEL / MARCO: 014045/0782
NUMERO DE PAGINAS: 7
RESUMEN: TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).

CEDENTE:	
KREFT, ANTHONY FRANK	FECHA DEL DOCUMENTO: 04/04/2003
CEDENTE:	
MAYER, SCOTT CHRISTIAN	FECHA DEL DOCUMENTO: 04/04/2003
CEDENTE:	
COLE, DEREK CECIL	FECHA DEL DOCUMENTO: 04/28/2003
CEDENTE:	
GALANTE, ROCCO JOHN	FECHA DEL DOCUMENTO: 04/22/2003
CEDENTE:	
RESNICK, LYNN	FECHA DEL DOCUMENTO: 04/04/2003
CEDENTE:	
DIAMANTIDIS, GEORGE	FECHA DEL DOCUMENTO: 04/04/2003
CEDENTE:	
WANG, TING	FECHA DEL DOCUMENTO: 04/22/2003
CEDENTE:	
HOKE, MOLLY	FECHA DEL DOCUMENTO: 04/08/2003
CESIONARIO:	

212

211

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **MELODY L MARSDEN**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **MELODY L MARSDEN, NOTARY PUBLIC, DAUPHIN COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 30th day of August, 2005
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200531699
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



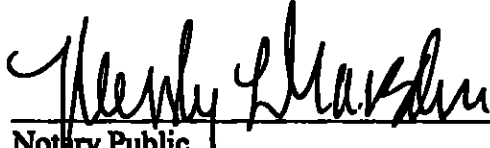
213

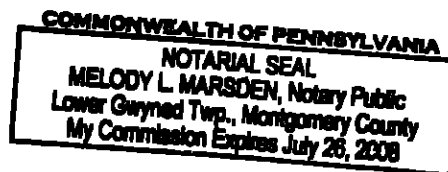
212

State of Pennsylvania

County of Montgomery

On August 23, 2005, I certify that the preceding/attached document is a true, exact, complete and unaltered photocopy made by Sandra Weiss of an Assignment document executed by the named Assignors, Anthony Frank Kreft on April 4, 2003, Lynn Resnick on April 4, 2003, Scott Christian Mayer on April 4, 2003, George Diamantidis on April 4, 2003, Derek Cecil Cole on April 28, 2003, Ting Wang on April 22, 2003, Rocco John Galante on April 22, 2003 and Molly Hoke on April 8, 2003.


Notary Public



21A

ASSIGNMENT

WHEREAS, Anthony Frank Kreft, Lynn Resnick, Scott Christian Mayer, George Diamantidis, Derek Cecil Cole, Ting Wang, Rocco John Galante, and Molly Hoke hereinafter referred to as ASSIGNORS, have invented and are the owners of an invention entitled TRIFLUOROMETHYL-CONTAINING HETEROCYCLIC SULFONAMIDE INHIBITORS OF BETA AMYLOID PRODUCTION, said invention being fully set forth and described in the application for Letters Patent of the United States which has been prepared in connection with said invention, and which has been signed by ASSIGNORS; and

WHEREAS, Wyeth, a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the state of Delaware and engaged in business at Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, United States of America, hereinafter referred to as ASSIGNEE, is desirous of acquiring the said invention and any and all applications for Letters Patent and any and all Letters Patent of the United States and foreign countries which may be issued therefor;

NOW, THEREFORE, THIS IS TO WITNESS that in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) paid to ASSIGNORS by ASSIGNEE, the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration, ASSIGNORS have sold, assigned and set over, and hereby do sell, assign and set over, unto ASSIGNEE, its successors and assigns, the entire right, title and interest for, to and within the United States and all foreign countries, in and to the aforesaid invention and in and to any application for Letters Patent which ASSIGNEE at its expense may cause to be filed in the United States, under an international treaty, or in any foreign country, and in any United States or foreign patent which may be granted on said invention, including any non-provisionals, extensions, divisions, reissues, continuations or continuations-in-part.

And ASSIGNORS hereby authorize and request the Director of the U.S. Patents and Trademarks to issue any and all Letters Patent of the United States to ASSIGNEE, its successors and assigns, as the owner of all right, title and interest therein.

And for said consideration, it is hereby covenanted and agreed that at the request and expense of ASSIGNEE, its successors and assigns, ASSIGNORS will execute any further papers and do such other acts and things as may be necessary and proper to procure Letters Patent for said invention in the United States and in such foreign countries as ASSIGNEE, its successors and assigns may elect, and vest the full title thereto in ASSIGNEE, its successors and assigns.

214
And ASSIGNORS hereby authorize and direct its attorneys to insert, in the space provided below, the serial number and filing date of the aforesaid application for Letters Patent of the United States when the same shall have been made known to them by the United States Patent and Trademark Office.

IN WITNESS WHEREOF, this assignment has been executed on the dates indicated below.

Date 04/04/03

Anthony Frank Kreft (SEAL)
Anthony Frank Kreft

Date 04/04/03

Lynn Resnick (SEAL)
Lynn Resnick

Date 04/04/03

Scott Christian Mayer (SEAL)
Scott Christian Mayer

Date 04/04/03

George Diamantidis (SEAL)
George Diamantidis

Date 04/28/03

Derek Cecil Cole (SEAL)
Derek Cecil Cole

Date 04/22/03

Ting Wang (SEAL)
Ting Wang

Date 04/22/03

Rocco John Galante (SEAL)
Rocco John Galante

Date 04/08/03

Molly E. Hoke (SEAL)
Molly Hoke

NOTARIAL CERTIFICATE

215

State of New Jersey :
County of Middlesex : ss. :

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 4 day of April 2003, personally appeared Anthony Frank Kreft to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

CAROLE K. KAMRAD
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Nov. 25, 2007

Carole K. Kamrad
Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

State of New Jersey :
County of Middlesex : ss. :

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 4 day of April 2003, personally appeared Lynn Resnick to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

CAROLE K. KAMRAD
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Nov. 25, 2007

Carole K. Kamrad
Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

State of New Jersey :
County of Middlesex : ss. :

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 4 day of April 2003, personally appeared Scott Christian Mayer to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

CAROLE K. KAMRAD
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Nov. 25, 2007

Carole K. Kamrad
Notary Public

212

NOTARIAL CERTIFICATE

State of New Jersey :
County of Middlesex : ss.

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 4 day of April 2003, personally appeared George Diamantidis to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

CAROLE K. KAMRAD
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Nov. 25, 2007 Carole K. Kamrad
Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

State of NEW YORK :
County of ROCKLAND : ss.

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 28 day of April 2003, personally appeared Derek Cecil Cole to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006 Janice A. White
Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

State of New York :
County of Rockland : ss.

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 22 day of April 2003, personally appeared Ting Wang to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006 Janice A. White
Notary Public

217

NOTARIAL CERTIFICATE

State of NEW YORK :
County of ROCKLAND : ss.

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid, on this 22 day of April 2003, personally appeared Rocco John Galante to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Janice A. White
Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

State of New Jersey :
County of Middlesex : ss.

Before me, the undersigned, a notary public, in and for the county aforesaid; on this 8 day of April 2003, personally appeared Molly Hoke to me known to be the person described in and who executed the foregoing instrument and who acknowledged the execution of the same as a free act and deed and desired the same to be recorded as such.

CAROLE K. KAMRAD
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Nov. 25, 2007

Carole K. Kamrad
Notary Public

219

219

OCTOBER 15, 2003

PTAS

Chief Financial Officer and Chief Administrative Officer
Washington, DC 20231
www.uspto.gov

HOWSON AND HOWSON
CATHY A. KODROFF
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
BOX 457
SPRING HOUSE, PA 19477

OCT 20



102446552A

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 05/09/2003

REEL/FRAME: 014045/0782
NUMBER OF PAGES: 7

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
KREFT, ANTHONY FRANK

DOC DATE: 04/04/2003

ASSIGNOR:
MAYER, SCOTT CHRISTIAN

DOC DATE: 04/04/2003

ASSIGNOR:
COLE, DEREK CECIL

DOC DATE: 04/28/2003

ASSIGNOR:
GALANTE, ROCCO JOHN

DOC DATE: 04/22/2003

ASSIGNOR:
RESNICK, LYNN

DOC DATE: 04/04/2003

ASSIGNOR:
DIAMANTIDIS, GEORGE

DOC DATE: 04/04/2003

ASSIGNOR:
WANG, TING

DOC DATE: 04/22/2003

221

221

220

014045/0782 PAGE 2

ASSIGNOR
HOKE MOLLY

DOC DATE 04/08/2003

ASSIGNEE
WYETH
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON NEW JERSEY 07940

SERIAL NUMBER 60459228
PATENT NUMBER

FILING DATE 03/31/2003
ISSUE DATE

SAUNDRA BALLENGER EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

220

221

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-10-24-634
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Carolina Piorek
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Carolina Piorek, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 18 de octubre de 2005
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A241375
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Sello dorado.

Legalización de un Traspaso, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento también escrito en inglés y en español.

Karolina Piorek
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 8/22/2010

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de octubre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

223

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

389339
Anita Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 25 A H 20

Clara
JEFE DE RELACIONES
BOGOTA D.C.

222

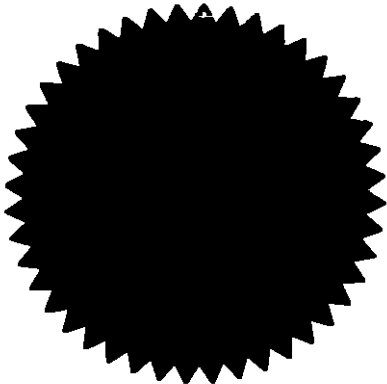
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF OCTOBER 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A241375
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

224

ASSIGNMENT

The undersign,

1. Boyd Lynn Harrison
 2. Minsheng Zhang
- domiciled in
1. 9 Wheatston Court
Princeton Junction, New Jersey 08550 US
 2. 31 Scheurman Terrace
Warren, New Jersey 07059 US

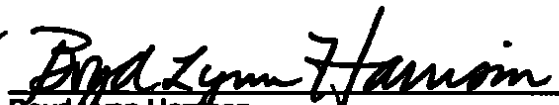
hereby state under oath to be true inventors of
**FLUORO- AND TRIFLUOROALKYL-CONTAINING
HETEROCYCLIC SULFONAMIDE INHIBITORS OF
BETA AMYLOID PRODUCTION AND
DERIVATIVES THEREOF**

State, as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of
Wyeth

A corporation organized and existing under the laws
of the state of Delaware

domiciled at
**Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940 US**

all rights inherent to said invention, and that the
above mentioned corporation hereby is enabled to
apply, in its name, for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

✓ 
Boyd Lynn Harrison

✓ 
Minsheng Zhang

TRASPASO

Los abajo firmados

1. Boyd Lynn Harrison
2. Minsheng Zhang

Domiciliado en

1. 9 Wheatston Court
Princeton Junction, New Jersey 08550 US
2. 31 Scheurman Terrace
Warren, New Jersey 07059 US

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos

Inventor de
**INHIBIDORES DE FLUOR Y TRIFLUOROALQUILO QUE
CONTIENEN INHIBIDORES DE SULFONAMIDA
HETEROCICLICOS DE LA PRODUCCION BETA
AMILOIDE Y DERIVADOS DE LOS MISMOS**

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos
sin reserva ni limitación, a favor de

WYETH

Una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de Estado de Delaware, Estados
Unidos de América

domicillada en

**Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940 US
Estados Unidos de América**

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

Date: *October 5, 2005*

Date: *9-29-2005*

Colombia
Am-101251

223

225

CERTIFICADO NOTARIAL

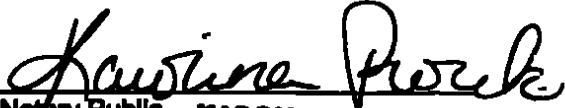
NOTARIAL CERTIFICATE

224

A los **5** días del mes de **Octubre**
de 2005, compareció personalmente ante
mí, Notario Público,
a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

Notario Público

On this **5th** day of **October** 2005
personally appeared before me, a Notary Public,
Boyd Lynn Harrison to me known and known to
me to be the person described in and who executed
the foregoing document, and duly acknowledged to
me that he executed the same for the uses and
purposes therein expressed.


Notary Public **KAROLINA MOREK**
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 8/22/10

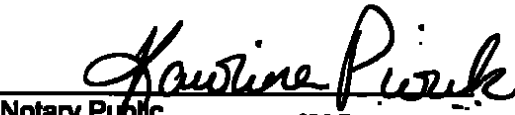
CERTIFICADO NOTARIAL

NOTARIAL CERTIFICATE

A los días del mes de
de 200 , compareció personalmente ante
mí, Notario Público,
a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

Notario Público

On this **29th** day of **September** 2005
personally appeared before me, a Notary Public,
Minsheng Zhang to me known and known to me to
be the person described in and who executed the
foregoing document, and duly acknowledged to me
that he executed the same for the uses and purposes
therein expressed.


Notary Public **KAROLINA MOREK**
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 8/22/2010

226

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 3A
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

226
Folio 228

2020
Bogotá D.C.,

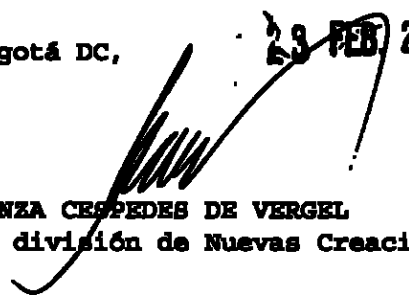
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	05 109226
	Solicitud internacional	US2004/009268
	Fecha inicio fase nacional	31/10/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	71
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

29 FEB 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11