Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 06-10044

54 **TÍTULO** Análogos de 4-(Metilsulfonilamino) fenilo como antagonistas vanilloides que muestran excelente actividad analgésica y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** ~~A61K 9/20, 31/485, 31/513~~ C07C311/08, A61K31/18, 31/136, 31/17, 31/216, 31/03, A61P2

71 **SOLICITANTE** GrunenThal GmbH

DOMICILIO Aachen, Alemania

74 **APODERADO** Dilia Maria Rodríguez D' Aleman

22 **BOGOTÁ, D. C.,** Febrero 2/06

(FORMA P 10)

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06010044 00000000 Folios: 327
Fecha (AMD): 2006-02-02 16:10:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Correccion de Petitorio
Ver Folio # 333

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

2006-02-02 **ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 06010044 00000000 Folios: 327
Fecha (AMD): 2006-02-02 16:10:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capitulo I ☐ Capitulo II.

2) SOLICITANTE (71)	**Nombre: GRÜNENTHAL GMBH** **Dirección: Zieglerstr.6; D-52078 Aachen, Alemania** **Nacionalidad o domicilio: Aachen; Alemania** **Lugar de constitución: Alemania**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** ☐ **NIT** ☒ **C.E.** ☐ **OTRO** ☐ **Cual** _____ **NÚMERO**
	Teléfono: Fax: **E. Mail:**	
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com co	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** ☒ **NIT:** ☐ **C.E.** ☐ **OTRO** ☐ **NÚMERO:** 41.654 882 **TP:** 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Ver Folio # 333 **Nombre: 1. BARTHLOMÄUS, Johannes; 2. KUGELMANN, Heinrich; 3. ARKENAU-MERI/E, Elisabeth** **Dirección: 1. Burghöhenweg 5, 52080 Aachen, Alemania; 2. Blücherplatz 7, 52068 Aachen, Alemania; 3. Stadtwaldgürtel 50; D-50931, Köln, Alemania** **Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores, alemanes**	

5) PCT (86) Ver Folio # 331 Y 333

Solicitud Internacional No PCT/EP2004/008792 Fecha Agosto 5, 2004

Publicación Internacional No. WO2005/016313 A Fecha Feb. 24, 2005

6) Titulo (54) **ANÁLOGOS DE 4-(METILSULFONILAMINO)FENILO COMO ANTAGONISTAS VANILLOIDES QUE MUESTRAN EXCELENTE ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LOS MISMOS.**

A61K 31/18, 31/136, 31/17, 31/216, 31/03, A61P 29/00

7) Clasificación Internacional: ~~**A61K 9/20, 31/515, 31/485, 31/5513**~~ C07C 311/08,

8) PRIORIDAD	**33) País de Origen**	**(32) Fecha**	**(31) Número de Solicitud**
	Alemania	**Agosto 6, 2003**	**103 36 400.5**
	Alemania	**Dic. 24, 2003**	**103 61 596.2**
SI ☒ **NO** ☐	**Alemania**	**Abril 22, 2004**	**10 2004 020 220.6**
	Alemania	**Julio 1, 2004**	**10 2004 032 051.9**

9) Comprobante de pag N°. 06-7,696 Fecha: Enero 30, 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario Ver reverso de esta pagina

P750

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06010044 00000000 Folios: 327
Fecha (AMD): 2006-02-02 16:10:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 7,696
FECHA : ENERO 30 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 06010044 00000000 Folios: 327
Fecha (AMD): 2006-02-02 16:10:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	49044332	30/01/2006	6,589,000.00

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	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- [x] Poderes, si fuera el caso
- [ ] *Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante*
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- [ ] 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
- [x] Otros
  1 Solicitud internacional WO 2005/003084 A – Inicialmente presentada a nombre de Digitalbiotech Co Ltda cedida a Grünenthal Se presentará posteriormente la cesión respectiva
  2 Reporte internacional de búsqueda

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

p-750

P508

AK 3053 CO

4

COLOMBIA

Carrera 11 n° 93-43, Of 404 Bogota Colombia Tel (57 1) 6350813 Fax (57 1) 6350824 Email clarkemodet@clarkemodet com co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cedula de Ciudadania No 41 654 882 de Bogota, y tp 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cedula de Ciudadania No 40 017 374 de Tunja, y tp 36448, con domicilio en Bogota, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como patentes de invencion, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen, asi como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones asi como la proteccion de secretos industriales y know-how
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento, asi como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposicion, apelacion, cancelación administrativa o judicial, nulidad, proteccion al consumidor, concesión de licencias, proteccion de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtencion o explotacion de licencias, acciones de indemnización de perjuicios Tambien podra(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policia, en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para conciliar, cancelar, transigir, comprometer en arbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesion, admitir los hechos del proceso
7) Ratificar o no la agencia oficiosa
8) Asi mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren

Dado y firmado en

a los dias de

Firma / signatura

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned **Grunenthal GmbH**

legal representative(s) of

an organization existing under the laws of **Germany**

and in present execution of its business activity, domiciled at **Zieglerstr 6, DE-52078 Aachen, GERMANY**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No 41 654 882 of Bogota, and tp 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp 36448, identification card No 40 017 374 of Tunja, residing in Bogota, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following

PCT/EP02/02169

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin, as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses, as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials, the actions for writ mandamus, police actions, in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him
5) To register domain names before the competent entity
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case
7) To ratify or not the officious agency
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions

Grunenthal GmbH, Zieglerstr. 6, DE-52078 Aachen, GERMANY

Granted and signed at Aachen

on this day of

Dr Paques (Managing Director) ppa Dr Hellfeldt (Head of Patent Departme

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación.
01 FEB 2006
MA. DEL PILAR M. DE ALVARADO
La Notaria Treinta y Seis de Bogotá

5

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en El Salvador, Estados Unidos México y Venezuela)

A los _____ dias del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que

1 _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____ _____ firmó de su puño y letra el documento que antecede

2 Conoce al (a la) otorgante y que este (a) esta legalmente capacitado para el otorgamiento

3 El otorgante ha firmado el referido documento en su caracter de _____ de la persona juridica _____

4 La citada persona jurídica con sede en _____ _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder esta comprendido entre los que constituyen su objeto social

5 El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legitima y que esta facultado para otorgar este poder

6 las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos

_____
Notario Publico

NOTA A continuacion de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Publico

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ dias del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que

1 _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____ _____ firmo en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este esta legalmente capacitado para el otorgamiento

_____
Notario Público

NOTA A continuacion de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Publico

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder estan facultadas para hacerlo, dejando constancia asi mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in El Salvador, Mexico, U S A and Venezuela)

This _____ day of _____ the undersigned Notary CERTIFIES that

1 Dr. Eric Paul Paques / Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in 52076 Aachen set his hand on the foregoing document

2 The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document

3 The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Managing Director / Head of Patent Department of the juridical person Grunenthal GmbH

4 The mentioned juridical person with place of business in Aachen, Zieglerstraße 6 is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes

5 The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney

6 I have based the above certifications 3, 4 and 5 on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me

JOHANNES SCHNEIDER NOTAR IN AACHEN

_____
Notary Public
Johannes Schneider

NOTA Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____ the undersigned Notary CERTIFIES that

1 _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____ _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document

_____
Notary Public

NOTA Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished , 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE CONSUL OR APOSTILLE

NOTARIA 36 - BOGOTA D.C.
El Notario Treinta y Seis del Círculo hace constar que la anterior copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
- 6 FEB 2006
Ilsa. DEL PILAR M. DE ALVARADO
La Notaria Treinta y Seis de Bogotá

6

Urkundenrolle Nummer 864 für 2003

Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten

1 Herrn **Dr. Eric Paul Pâques,**
geboren am 16 Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Berg 255 in 52076 Aachen,

2 Herrn **Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt,**
geboren am 31 Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen,

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grunenthal GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgericht Aachen HRB 3564, dass Herr Dr Eric Paul Pâques und Herr Dr Klaus Dieter Kurt Hellfedlt gemeinsam zur Vertretung der Grünenthal GmbH in Aachen berechtigt sind

Aachen, den 2 Juni 2003

Notar

NOTARIA ... Como Notaria ... tenga validez ... documento original ... autenticación ...
1 FEB 2006
Na. DEL PILAR M. DE ALVARADO
La Notaria Treinta y Seis de Bogotá

7

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2 ist unterschneben von Herrn Notar Schneider

3 in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4 sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Notars

Bestätigt

5 in Aachen 6. am 12. Juni 2003

7 durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8. unter Nr. 91 aE – 10.005

9 Stempel 10. Unterschrift.

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS AACHEN

In Vertretung

(Dr. Scheiff)

Notaría 36 de Bogotá D.C.
Como Notaria 36 del Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
- 1 FEB 2006
Ilse. DEL PILAR M. DE ALVARADO
La Notaria Treinta y Seis de Bogotá

8

TRADUCCION OFICIAL NO. 9755

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

****

Traducción de las legalizaciones en Alemán que se encuentran a continuación del poder escrito en español e inglés conferido a DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, tpa 20824 y a CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tpa 36448 por los señores Dr. Pâques y Dr. Hellfeldt, representantes legales de Grünenthal GmbH, domiciliada en Zieglerstr. 6, DE-52078 Aachen Alemania. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificado notarial sobre la autenticidad de las firmas antecedentes y la existencia de la sociedad, firmado por el notario Johannes Schneider.

Protocolo notarial No. 864 de 2003

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

1. Dr. Eric Paul Pâques



9

nacido el 16 de junio 1954,

domiciliado en Ronheider Berg 255, 52076 Aachen,

2. Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt,

nacido el 31 de julio 1951,

domiciliado en Kesselstraβe 35, 52076 Aachen,

quienes aquí obran en nombre de la firma Grünenthal GmbH, domiciliada en Aachen, inscrita en el Registro Comercial de Aachen bajo HR B 3564.

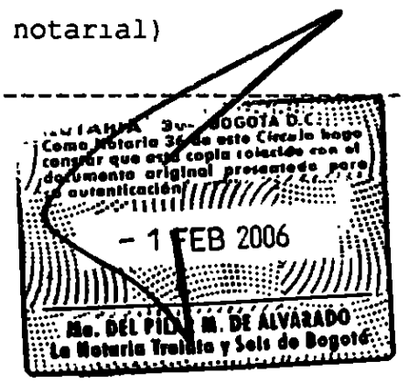
Igualmente certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Aachen 3546 (sic) que los señores Dr. Eric Pâques y Dr. Klaus Dieter Hellfeldt, están facultados para representar conjuntamente a la firma Grunenthal GmbH, domiciiada en Aachen.

Aachen, 2 de junio 2003

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial)



10

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Schneider

3. Actuando en calidad de notario de Aachen

4. Lleva el sello del notario

Certificado

5. en Aachen 6. el 12 de junio 2003

7. por el Presidente del Tribunal Regional de Aachen

8. bajo el No. 91 aE - 10.005

9. Sello 10. Firma

El Presidente del Tribunal Fdo.: ilegible

Regional de Aachen (Dr. Scheiff)

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

Bogotá, 23 de agosto 2003

LUZ ARRIAGA DE BELLO
TRADUCTOR




NOTARIA 36- BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago
constar que esta copia coincide con el
documento original presentado para
su autenticación.
- 14 FEB 2006
Ma. DEL PILAR M. DE ALVARADO
La Notaria Treinta y Seis de Bogotá

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VEROFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Februar 2005 (24.02.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/016313 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 9/20, 31/515, 31/485, 31/5513

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/008792

(22) Internationales Anmeldedatum:
5 August 2004 (05.08.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

103 36 400.5	6	August 2003 (06.08.2003)	DE
103 61 596.2	24	Dezember 2003 (24.12.2003)	DE
10 2004 020 220.6	22	April 2004 (22.04.2004)	DE
10 2004 032 051.9	1	Juli 2004 (01.07.2004)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE], Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **BARTHOLOMÄUS, Johannes** [DE/DE], Burghöhenweg 5, 52080 Aachen (DE) **KUGELMANN, Heinrich** [DE/DE], Blücherplatz 7, 52068 Aachen (DE)

(74) Anwälte: **WOLFF, Felix** usw., Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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

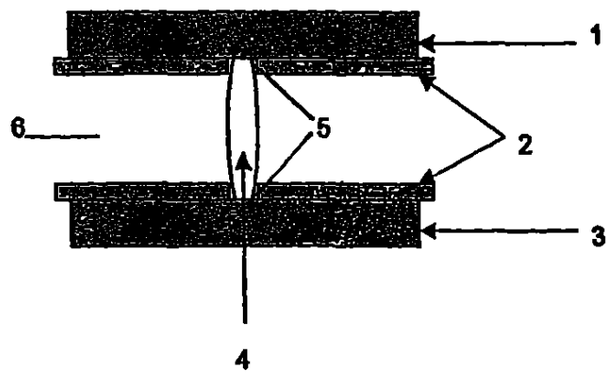
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist, Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** DOSAGE FORM THAT IS SAFEGUARDED FROM ABUSE

(54) **Bezeichnung:** GEGEN MISSBRAUCH GESICHERTE DARREICHUNGSFORM



(57) **Abstract:** The invention relates to a dosage form that is thermoshaped without being extruded and that is safeguarded from abuse, comprising at least one synthetic or natural polymer having a breaking strength of at least 500 N in addition to one or more active substances that could be subject to abuse and optionally physiologically acceptable adjuvants. The invention also relates to a corresponding method for producing said dosage form.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Missbrauch gesicherte, ohne Extrusion thermogeformte Darreichungsform enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential sowie ggf physiologisch verträglichen Hilfstoffen mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N und Verfahren zu deren Herstellung

WO 2005/016313 A1

Gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform

Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Missbrauch gesicherte, ohne Verfärbung durch Extrusion thermogeformte Darreichungsform enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential (A) sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen (B) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestens ein Wachs (D), wobei die Komponente (C) sowie die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) jeweils eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, sowie ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform.

Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem Bestimmungszweck entsprechen. So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Einleiten rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

Um Missbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln vom Missbraucher zerkleinert, z. B. gemörsert, der Wirkstoff aus dem so erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wässrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei dieser Art der Verabreichung kommt es zu einem gegenüber der oralen, missbräuchlichen Applikation noch zusätzlich beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich dem Kick. Dieser Kick wird auch erreicht, wenn die gepulverte Darreichungsform nasal appliziert, d. h. geschnupft wird. Da retardierte, orale Darreichungsformen, die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, üblicherweise selbst bei einer oralen Einnahme von missbräuchlich hohen Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Kick führen, werden auch diese zum Missbrauch zerkleinert und extrahiert.

13

14

Zur Verhinderung des Missbrauchs wurde in dem US-A- 4,070,494 vorgeschlagen, der Darreichungsform ein quellbares Mittel zuzusetzen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser zur Extraktion des Wirkstoffes auf und bewirkt, dass das vom Gel separierte Filtrat nur eine geringe Menge an Wirkstoff enthält.

Ein entsprechender Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Mißbrauchs liegt auch der in der WO 95/20947 offenbarten Mehrschichttablette zugrunde, die den Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und mindestens einen Gelbildner jeweils in unterschiedlichen Schichten getrennt aufweist.

Ein weiterer Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Mißbrauchs wird in der WO 03/015531 A2 offenbart. Dort wird eine Darreichungsform enthaltend ein analgetisches Opioid und einen Farbstoff als aversives Mittel beschrieben. Die Farbe, die durch unzulässige Manipulation der Darreichungsform freigesetzt wird, soll den Mißbraucher davon abhalten, diese manipulierte Darreichungsform zu verwenden.

Eine weitere bekannte Möglichkeit zur Erschwerung des Missbrauchs besteht darin, der Darreichungsform Antagonisten der Wirkstoffe, wie z. B. Naloxon oder Naltexon im Fall von Opioiden, oder Verbindungen, die zu physiologischen Abwehrreaktionen führen, wie z. B. Radix Ipecacuama = Brechwurz, der Darreichungsform zuzusetzen.

Da aber nach wie vor in den meisten Fällen für den Missbrauch, eine Pulverisierung der Darreichungsformen mit einem zum Missbrauch geeigneten Wirkstoff notwendig ist, war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die dem Missbrauch vorangehende Pulverisierung der Darreichungsform mit den einem potentiellen Missbraucher üblicherweise zur Verfügung stehenden Mitteln zu erschweren bzw. zu verhindern und somit eine feste Darreichungsform für Wirkstoffe mit Missbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation die gewünschte therapeutische Wirkung gewährleistet, aus der aber die Wirkstoffe nicht durch einfaches Pulverisieren in eine zum Missbrauch geeignete Form übergeführt werden können.

14
PS

Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen, gegen Missbrauch gesicherten, ohne Verfärbung durch Extrusion thermogeformten Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential (A) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestens ein Wachs (D) enthält, wobei die Komponente (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) jeweils eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, gelöst.

Durch den Einsatz von Polymeren mit der angegebenen Mindestbruchfestigkeit (gemessen, wie in der Anmeldung angegeben), vorzugsweise in solchen Mengen, dass auch die Darreichungsform eine solche Mindestbruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, gelingt es, ein Pulverisieren der Darreichungsform mit üblichen Mitteln zu verhindern und damit den anschließenden Missbrauch erheblich zu erschweren bzw. zu unterbinden.

Ohne ausreichende Zerkleinerung ist nämlich eine parenteral, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation nicht möglich oder die Extraktion des Wirkstoffes daraus dauert für den Missbraucher zu lange bzw. ein Kick bei missbräuchlicher, oralen Einnahme erfolgt nicht, da keine spontane Freisetzung passiert.

Unter einer Zerkleinerung wird erfindungsgemäß die Pulverisierung der Darreichungsform mit üblichen Mitteln, die einem Missbraucher üblicherweise zur Verfügung stehen, wie z. B. ein Mörser und Pistill, ein Hammer, ein Schlegel oder andere gebräuchliche Mittel zum Pulverisieren unter Krafteinwirkung verstanden.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist daher zur Verhinderung des parenteralen, nasalen und/oder oralen Missbrauchs von Wirkstoffen, vorzugsweise von pharmazeutischen Wirkstoffen, mit Mißbrauchspotential geeignet.

Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind dem Fachmann ebenso wie deren einzusetzende Mengen und Verfahren zu deren Herstellung bekannt und können als solche, in Form ihrer dementsprechenden Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer entsprechenden Salze oder Solvate, als

15
+6

Racemate oder Stereoisomere in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen. Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich auch für die Verabreichung von mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen in einer Darreichungsform. Vorzugsweise erhält die Darreichungsform nur einen bestimmten Wirkstoff.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs wenigstens eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Opioide, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepine, Barbiturate, Stimulantien und weitere Betäubungsmittel.

Ganz besonders eignet sich die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Verhinderung des Mißbrauchs eines Opioids, Tranquillanz oder eines anderen Betäubungsmittels, das ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)-a-Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(a-Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5a-epopxy-7a[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4—benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Clor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-

Methyl-[3ß-benzoyloxy-2ß(1aH,5a*H*)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5a-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6a-ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiatepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5a-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6a-morphinanol (Dihydrocodein), 4,5α-Epoxy-17-methyl-3,6a-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6a*R*,10a*R*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6*H*-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethyloflazepat), 4,5α-Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5α-Epoxy-7α-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorboman-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α-Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin) (Fenetyllin), 3-(α-Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5α-Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylen)-8-nitro-2*H*-

18/17

imidazo[1,2-a][1,4] benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)-α-methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N,α-Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (±)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3*H*)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5α-Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6α-diol (Morphin), Myrophin, (±)-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10α-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*, *d*]pyran-9(6α*H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-*d*][1,4] benzodiazepin-6-(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5α-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pemolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α-Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam), α-(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol),

1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-*sec*-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1S, 2S)-3(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, vorzugsweise als Racemat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester sowie entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere

Amide, Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate, besonders bevorzugt Hydrochloride.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs eines opioiden Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe umfassend Oxycodon, Hydromorphon, Morphin, Tramadol und deren physiologisch verträgliche Derivate oder Verbindungen, vorzugsweise deren Salze und Solvate, vorzugsweise deren Hydrochloride.

Weiterhin eignet sich die erfindungsgemäße Darreichungsform insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs eines opioiden Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe umfassend (1R, 2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, deren physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise Hydrochloride, physiologisch verträgliche Enantiomere, Stereoisomere, Diastereomere und Racemate und deren physiologisch verträglichen Derivate, vorzugsweise Ether, Ester oder Amide.

Diese Verbindungen bzw. deren Herstellungsverfahren sind in der EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 beschrieben. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform werden mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode, von mindestens 500 N eingesetzt. Bevorzugt wird hierfür mindestens ein Polymeres ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyalkylenoxide, vorzugsweise Polymethylenoxid, Polyethylenoxid, Polypropylenoxid; Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, deren Copolymerisate und Mischungen aus mindestens zwei der genannten Polymeren eingesetzt. Bevorzugt sind hochmolekulare, thermoplastische Polyalkylenoxide. Besonders bevorzugt sind hochmolekulare Polyethylenoxide mit einem Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio., vorzugsweise mindestens 1 Mio. bis 15

Mio., bestimmt durch rheologische Messungen. Diese Polymeren weisen eine Viskosität bei 25 °C von 4500 bis 17800 cP, gemessen an einer 5 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe eines Brookfield Viskosimeter, Model RVF (Spindel Nr. 2 / Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm), von 400 bis 4000 cP, gemessen an einer 2 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 1 bzw. 3 / Rotationsgeschwindigkeit 10 rpm) bzw. von 1650 bis 10000 cP, gemessen an einer 1 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 2 /Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm) auf.

Die Polymeren werden bevorzugt als Pulver eingesetzt. Sie können in Wasser löslich sein.

Des weiteren können zusätzlich zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform mindestens ein natürliches oder synthetisches Wachs (D) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode, von mindestens 500 N eingesetzt werden. Bevorzugt sind die Wachse mit einem Erweichungspunkt von mindestens 60°C. Besonders bevorzugt sind Carnaubawachs und Bienenwachs. Ganz besonders bevorzugt ist Carnaubawachs. Carnaubawachs ist ein natürliches Wachs, das aus den Blättern der Carnaubapalme gewonnen wird und einen Erweichungspunkt von wenigstens = 80°C aufweist. Beim zusätzlichen Einsatz der Wachskomponente wird diese zusammen mit wenigstens einem Polymeren (C) in solchen Mengen eingesetzt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.

Vorzugsweise wird die Komponente (C) in einer Menge von 20 bis 99,9 Gew.%, besonders bevorzugt von wenigstens 30 Gew.%, ganz besonders bevorzugt von wenigstens 40 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, eingesetzt.

Als Hilfsstoffe (B) können die üblichen für die Formulierung von festen Darreichungsformen bekannten Hilfsstoffe verwendet werden. Vorzugsweise sind dies Weichmacher, wie Polyethylenglykol, Hilfsstoffe, die Wirkstofffreisetzung

beeinflussend, vorzugsweise hydrophobe oder hydrophile, vorzugsweise hydrophile Polymere, ganz besonders bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, und/oder Antioxidantien. Als Antioxidantien eignen sich Ascorbinsäure, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Salze der Ascorbinsäure, Monothioglyzerin, phosphorige Säure, Vitamin C, Vitamin E und dessen Derivate, Natriumbisulfit, besonders bevorzugt Butylhydroxytoluol (BHT) oder Butylhydroxyanisol (BHA) und α-Tocopherol.

Das Antioxidanz wird vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 0,03 bis 5 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zeichnen sich dadurch aus, dass sie aufgrund ihrer Härte mit Hilfe von üblichen, einem Missbraucher zur Verfügung stehenden Zerkleinerungsmitteln, wie Mörser und Pistill, nicht zu pulverisieren sind Ein oraler, parenteraler, inbesondere intravenöser oder nasaler Missbrauch ist dadurch praktisch ausgeschlossen. Um jedoch jeden möglichen Missbrauch der erfindungsgemäßen Darreichungsformen vorzubeugen, können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen in einer bevorzugten Ausführungsform als Hilfsstoffe (B) weitere Missbrauchs-erschwerende bzw. -verhindernde Mittel enthalten.

So kann die erfindungsgemäße, gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential, mindestens einem härtebildenden Polymer (C) und ggf. mindestens einen Wachs (D) noch wenigstens eine der nachfolgenden Komponenten (a)-(e) als Hilfsstoffe (B) aufweist:

(a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,

(b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,

(c) wenigstens einen Antagonisten für jeden der Wirkstoffe mit Missbrauchspotential,

(d) wenigstens ein Emetikum.

(e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel

(f) wenigstens einen Bitterstoff

Die Komponenten (a) bis (f) sind jeweils für sich allein zusätzlich zur Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Missbrauch geeignet. So eignet sich die Komponente (a) bevorzugt zur Sicherung gegen nasalen, oralen und/oder parenteralen, vorzugsweise intravenösen, Missbrauch, die Komponente (b) bevorzugt gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (c) bevorzugt gegen nasalen und/oder parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, Missbrauch, die Komponente (d) vorzugsweise gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, und/oder oralen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (e) als visuelles Abschreckungsmittel gegen oralen oder parenteralen Missbrauch und die Komponente (f) gegen oralen oder nasalen Missbrauch. Durch die erfindungsgemäße Mitverwendung von wenigstens einer der vorstehend genannten Komponenten, gelingt es, bei erfindungsgemäßen Darreichungsformen noch effektiver den Missbrauch zu erschweren.

In einer Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform auch zwei oder mehrere der Komponenten (a)-(f) in einer Kombination aufweisen, vorzugsweise (a), (b) und ggf. (c) und/oder (f) und/oder (e) bzw. (a), (b) und ggf. (d) und/oder (f) und/oder (e).

In einer weiteren Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform sämtliche Komponenten (a)-(f) aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform gegen Missbrauch die Komponente (a) umfasst, kommen als den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe

erfindungsgemäß sämtliche Stoffe in Betracht, die bei entsprechender Applikation über den Nasen- und/oder Rachenraum eine Reaktion des Körpers hervorrufen, die entweder für den Missbraucher so unangenehm ist, dass er die Applikation nicht weiter fortsetzen will oder kann, z.B. ein Brennen, oder die auf physiologische Art und Weise einer Aufnahme des entsprechenden Wirkstoffes entgegenwirken, z.B. über eine vermehrte nasale Sekretbildung oder Niesen. Diese üblicherweise den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe können auch bei parenteraler, insbesondere intravenöser, Applikation ein sehr unangenehmes Gefühl bis hin zu unerträglichen Schmerzen verursachen, so daß der Mißbraucher die Einnahme nicht länger fortsetzen will oder kann.

Besonders geeignete, den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe sind solche Stoffe, die ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann an sich bekannt oder können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Der den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoff der Komponente (a) basiert vorzugsweise auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen wenigstens einer Scharfstoffdroge.

Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Unter Darreichungseinheit wird eine separate bzw. separierbare Dosiseinheit, wie z. B. eine Tablette oder eine Kapsel, verstanden.

Vorzugsweise kann der erfindungsgemäßen Darreichungsform als Komponente (a) einer oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer),

Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, Piperis nigri Fructus (Pfeffer), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma und Zingiberis Rhizoma, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer) und Piperis nigri Fructus (Pfeffer), hinzugefügt werden.

Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleiteten Verbindungen.

Besonders bevorzugt ist wenigstens ein Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, α-Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Capsaicin- Derivate, wie N-vanillyl -9E-octadecenamid, Dihydrocapsaicin, Nordihydrocapsaicin, Homocapsaicin, Norcapsaicin, und Nomorcapsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenföl, Methylmercaptosenföl oder Methylsulfonylsenföl, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform die Pflanzenteile der entsprechenden Scharfstoffdrogen in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit, enthalten.
Kommen ein oder mehrere Inhaltsstoffe entsprechender Scharfstoffdrogen zum Einsatz, beträgt deren Menge in einer erfindungsgemäßen Darreichungseinheit bevorzugt 0,001 bis 0,005 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit.

Eine weitere Möglichkeit bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Missbrauch vorzubeugen, besteht darin, wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel als weitere Missbrauchs-verhindernde Komponente (b) der Darreichungsform zuzusetzen, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise als ein aus der Darreichungsform gewonnenes

wässriges Extrakt, ein Gel bildet, das kaum gefahrlos applizierbar ist und vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, dass das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit gebildete, Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen vorzugsweise mit Hilfe einer Injektionsnadel, in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute, vorzugsweise mindestens 10 Minuten.

Die Viskositätserhöhung des Extrakts führt dazu, dass dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Sofern das Gel visuell unterscheidbar bleibt, bedeutet dies, dass das erhaltene Gel beim Einbringen in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit, z.B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist. In Kombination mit mindestens einer ggf. vorhandenen Komponente (a) bis (e) führt dies zusätzlich zu unangenehmen Brennen, Erbrechen, schlechtem Geschmack und/oder zur visuellen Abschreckung.

Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Gels würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren gesundheitlichen Schäden des Missbrauchers führen.

Zur Überprüfung, ob ein viskositätserhöhendes Mittel als Komponente (b) zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform geeignet ist, wird der Wirkstoff mit dem viskositätserhöhenden Mittel gemischt und in 10 ml Wasser bei einer Temperatur von 25 °C suspendiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende

viskositätserhöhende Mittel zur zusätzlichen Missbrauchs-Vorbeugung bzw. – Verhinderung bei den erfindungsgemäßen Darreichungsformen.

Sofern der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Komponente (b) hinzugefügt wird, kommen vorzugsweise eine oder mehrere viskositätserhöhende Mittel zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend mikrokristalline Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Pektine, vorzugsweise aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150 ®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), , Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Xanthane sind besonders bevorzugt. Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind. Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 20 Gew.%, besonders bevorzugt 0,1 bis 15 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, der/des genannten viskositätserhöhenden Mittels ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

Die viskositätserhöhenden Mittel der Komponente (b), sofern vorgesehen, liegen in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von ≥ 5 mg pro Darreichungseinheit, d.h. pro Dosiereinheit vor.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen als Komponente (b) solche viskositätserhöhenden Mittel zum Einsatz, die bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle

Missbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

Die Komponente (C) kann auch gegebenenfalls als zusätzliches viskositätserhöhendes Mittel dienen, das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit, ein Gel bildet.

Es ist auch möglich, die viskositätserhöhenden Mittel und die übrigen Bestandteile in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu formulieren.

Des weiteren kann die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Vorbeugung und Sicherung gegen Missbrauch die Komponente (c) aufweisen, nämlich einen oder mehrere Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, wobei die Antagonistenmenge vorzugsweise räumlich getrennt von den übrigen Bestandteilen der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen und keine Wirkung bei bestimmungsgemäßer Verwendung entfalten.

Geeignete Antagonisten zur Verhinderung des Mißbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

Sofern der in der Darreichungsform vorliegende Wirkstoff ein Opioid ist, kommt als Antagonist bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin oder Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten, sofern eine Ausrüstung mit der Komponente (c) vorgesehen ist, in einer Menge von ≥ 1 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 3 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 5 bis 50 mg auf pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit eingesetzt.

28
29

Weist die erfindungsgemäße Darreichungsform als Wirkstoff ein Stimulanz auf, ist der Antagonist bevorzugt ein Neuroleptikum, vorzugsweise wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol.

Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform diese Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten therapeutischen Dosierung, besonders bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Dosiereinheit auf.

Sofern die Kombination zur Vorbeugung und Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Mißbrauch die Komponente (d) umfaßt, kann sie wenigstens ein Emetikum aufweisen, das vorzugsweise in einer räumlich getrennten Anordnung von den übrigen Komponenten der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen und bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten sollte.

Geeignete Emetika zur Verhinderung des Missbrauchs eines Wirkstoffs sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

In der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann bevorzugt ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, in Betracht, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform als Komponente (d) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 10 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von ≥ 20 mg pro Darreichungsform, d.h. Dosiereinheit.

Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin in der erfindungsgemäßen Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von vorzugsweise ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 5 mg und ganz besonders bevorzugt ≥ 7 mg pro Dosiereinheit.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (e) als weiteren missbrauchsverhindernden Hilfsstoff enthält, so wird durch den Einsatz eines solchen Farbstoffes, insbesondere bei dem Versuch, den Wirkstoff für eine parenterale, vorzugsweise intravenöse Applikation, zu extrahieren, eine intensive Farbgebung einer entsprechenden wässrigen Lösung hervorgerufen, die zur Abschreckung beim potentiellen Missbraucher führen kann. Auch ein oraler Missbrauch, der üblicherweise über eine wässrige Extraktion des Wirkstoffes eingeleitet wird, kann durch diese Farbgebung verhindert werden. Geeignete Farbstoffe sowie die für die notwendige Abschreckungswirkung erforderlichen Mengen sind der WO 03/015531 zu entnehmen, wobei die entsprechende Offenbarung als Teil der vorliegenden Offenbarung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform als zusätzlichen Missbrauchs-verhindernden Hilfsstoff die Komponente (f) enthält, so wird durch diesen Zusatz von wenigstens einem Bitterstoff durch die damit eintretende Geschmacksverschlechterung der Darreichungsform der orale und/oder nasale Missbrauch zusätzlich verhindert.

Geeignete Bitterstoffe sowie die für den Einsatz wirksamen Mengen sind der US-2003/0064099 A1 zu entnehmen, deren entsprechende Offenbarung als Offenbarung der vorliegenden Anmeldung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird. Vorzugsweise eignen sich als Bitterstoffe Aromaöle, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol, Fruchtaromastoffe, vorzugsweise Aromastoffe

30
31

von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit oder Mischungen davon, und/oder Denatonium-Benzoat (Bitrex®). Besonders bevorzugt ist Denatonium-Benzoat.

Die erfindungsgemäße feste Darreichungsform eignet sich zur oralen, vaginalen oder rektalen, vorzugsweise zur oralen Einnahme Vorzugsweise ist sie nicht filmförmig. Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann in multipartikulärer Form, bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vorzugsweise zur oralen Verabreichung, vorliegen. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe bzw. Größenverteilung im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf. Je nach gewünschter Darreichungsform werden ggf. auch die üblichen Hilfsstoffe (B) zur Formulierung der Darreichungsform mitverwendet.

Die erfindungsgemäß gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform wird durch Thermoverformung mit Hilfe eines Extruders hergestellt, ohne dass dabei eine Verfärbung des Extrudates zu beobachten ist.

Um das Ausmaß der Verfärbung durch diese Thermoformgebung zu untersuchen, wird zunächst die Färbung der Mischung der Ausgangkomponenten, aus denen die Darreichungsform besteht, ohne Zugabe einer farbgebenden Komponente, wie z. B. einem Farbpigment oder einer eigengefärbten Komponente (z. B. α-Tocopherol) festgestellt. Diese Zusammensetzung wird dann erfindungsgemäß thermogeformt, wobei sämtliche Verfahrensschritte einschließlich der Kühlung des Extrudates unter einer Inertgasatmosphäre durchgeführt werden. Im Vergleich dazu wird dieselbe Zusammensetzung nach demselben Verfahren aber ohne Inertgasatmosphäre hergestellt. Von der Ausgangszusammensetzung der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform und der zum Vergleich hergestellten Darreichungsform wird die Färbung bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe von „Munsell Book of Colour" von Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, USA, Ausgabe 1966. Sofern die Färbung der erfindungsgemäß thermogeformten Darreichungsform eine Färbung mit der Identifikations-Nr. N 9,5/ höchstens jedoch eine Färbung mit der Identifikations-Nr. 5Y 9/1 aufweist, wird die Thermoverformung als eine „ohne Verfärbung" eingestuft. Sofern die Darreichungsform eine Färbung mit der Identifikations-Nr. 5Y

9/2 oder mehr aufweist bestimmt gemäß Munsell Book of Colour wird die Thermoverformung als eine „mit Verfärbung" eingestuft.

Überraschenderweise weisen die erfindungsgemäß gegen Missbrauch gesicherten festen Darreichungsformen keine gemäß der vorstehenden Klassifizierung einzustufende Verfärbung auf, wenn das gesamte Herstellungsverfahren unter einer Inertgasatmosphäre, vorzugsweise unter einer Stickstoffatmosphäre mit Hilfe eines Extruders zur Thermoformgebung durchgeführt wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen gegen Missbrauch gesicherten Darreichungsformen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

z) die Komponenten (A), (B), (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) mischt sowie die gegebenenfalls vorhandenen Komponenten a) bis f) mitmischt oder, soweit notwendig, separat unter Einsatz der Komponente (C) und gegebenenfalls (D) mischt,

y) die resultierende Mischung oder die resultierenden Mischungen im Extruder mindestens bis zum Erweichungspunkt der Komponente (C) erwärmt und unter Krafteinwirkung durch die Austrittsöffnung des Extruders extrudiert,

x) das noch plastische Extrudat vereinzelt und zur Darreichungsform formt oder

w) das abgekühlte und ggf. wieder erwärmte vereinzelte Extrudat zur Darreichungsform formt,

wobei die Verfahrensschritte y) und x) und ggf. die Verfahrensschritte z) und w) unter Inertgasatmosphäre, vorzugsweise Stickstoffatmosphäre, durchgeführt werden.

Das Mischen der Komponenten gemäß dem Verfahrensschritt z) kann ebenfalls bereits in dem Extruder erfolgen

32
33

Die Mischung der Komponenten (A), (B), (C) und ggf. (D) sowie bzw. der ggf. vorhandenen weiteren Komponenten (a) – (f) und ggf. der Komponenten (C) und der ggf. vorhandenen Komponente (D) kann auch ggf. jeweils in einem dem Fachmann bekannten Mischgerät erfolgen. Das Mischgerät kann beispielsweise ein Wälzmischer, Schüttelmischer, Schermischer oder Zwangsmischer sein.

Vorzugsweise wird vor dem Abmischen mit den weiteren Komponenten die Komponente (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) erfindungsgemäß mit einem Antioxidanz versehen. Dies kann durch Vermischen der beiden Komponenten (C) und dem Antioxidanz erfolgen, vorzugsweise indem das Antioxidant in einem leicht flüchtigem Lösungsmittel aufgelöst oder suspendiert und diese Lösung oder Suspension mit der Komponente (C) und der gegebenenfalls vorhandenen Komponente (D) homogen vermischt und das Lösungsmittel durch Trocknung, vorzugsweise unter Inertgasatmosphäre, entfernt wird.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen, die Untereinheiten mit weiteren missbrauchsverhindernden bzw. erschwerenden Hilfsstoffen enthalten, können die Mischungen gemäß z) coextrudiert oder separat extrudiert werden.

Auf jeden Fall wird die im Extruder bis mindestens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) erwärmte, vorzugsweise schmelzflüssige Mischung bzw. Mischungen aus dem Extruder durch eine Düse mit mindestens einer Bohrung extrudiert.

Vorzugsweise werden zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens übliche Extruder, besonders bevorzugt Schneckenextruder, die sowohl mit einer oder mit zwei Schnecken ausgerüstet sind, eingesetzt.

Vorzugsweise weist der Extruder mindestens zwei Temperaturzonen auf, wobei in der ersten Zone, die sich an eine Einzugs- und ggf. Mischzone anschließt, das Aufheizen der Mischung bis mindestens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) stattfindet. Der Durchsatz der Mischung liegt vorzugsweise bei 2,0 kg bis 8,0 kg/Stunde.

33
34

Nach Erwärmung bis mindestens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) wird die aufgeschmolzene Mischung mit Hilfe der Schnecken gefördert, weiter homogenisiert, komprimiert bzw. kompaktiert, so dass sie unmittelbar vor dem Austritt aus der Extruderdüse einen Mindestdruck von 5 bar, vorzugsweise mindestens 10 bar aufweist, und durch die Düse als Extrusionsstrang oder Extrusionsstränge je nach dem wie viele Bohrungen die Düse aufweist, extrudiert. Die Düsengeometrie bzw. die Geometrie der Bohrungen ist frei wählbar. So kann die Düse bzw. die Bohrungen einen runden, oblongen oder ovalen Querschnitt aufweisen, wobei der runde Querschnitt vorzugsweise einen Durchmesser 0,1 mm bis 15 mm, der oblonge Querschnitt vorzugsweise mit einer maximalen Längsanpassung von 21 mm und einer Querausdehnung von 10 mm vorliegt. Vorzugsweise hat die Düse bzw. die Bohrungen einen runden Querschnitt. Der Mantel des erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Extruders kann beheizt oder gekühlt werden. Die entsprechende Temperierung, d. h. Beheizung oder Kühlung, richtet sich danach, dass die zu extrudierende Mischung mindestens eine Durchschnittstemperatur (Produkttemperatur) entsprechend der Erweichungstemperatur der Komponente (C) aufweist und nicht über eine Temperatur steigt, bei der der zur verarbeitende Wirkstoff mit Missbrauchspotential Schaden nehmen kann. Vorzugsweise wird die Temperatur der zu extrudierenden Mischung unter 180 °C, vorzugsweise unter 150 °C, aber mindestens auf die Erweichungstemperatur der Komponente (C), eingestellt.

Nach der Extrusion der geschmolzenen Mischung und gegebenenfalls Kühlung des extrudierten Stranges bzw. der extrudierten Stränge erfolgt vorzugsweise eine Zerkleinerung der Extrudate. Diese Zerkleinerung kann vorzugsweise durch Zerschneiden der Extrudate mittels mitlaufender oder rotierender Messer, Wasserstrahlschneider, Drähten, Klingen oder mit Hilfe von Laserschneidern durchgeführt werden.

Für eine Zwischenlagerung bzw. Endlagerung des ggf. vereinzelten Extrudates bzw. der Endform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist keine Inertgasatmosphäre notwendig.

Das vereinzelte Extrudat kann mit üblichen Methoden pelletisiert oder zu Tabletten verpresst werden, um der Darreichungsform die Endform zu geben. Es ist aber auch möglich, das strangförmige Extrudat nicht zu vereinzeln und mit Hilfe von gegenläufigen Kalanderwalzen, die auf ihren Umlaufmantel gegenüberliegende Vertiefungen aufweisen, zur Endform, vorzugsweise zu einer Tablette, zu formen und diese mit Hilfe üblicher Methoden zu vereinzeln.

Sollte das gegebenenfalls vereinzelte Extrudat nicht sofort zur Endform geformt, sondern zur Lagerung abgekühlt werden, so ist nach der Lagerung für eine Inertgasatmosphäre, vorzugsweise für eine Stickstoffatmosphäre zu sorgen, die bei einem Erwärmen des gelagerten Extrudats bis zur Plastifizierung und endgültigen Formgebung zur Darreichungsform eingehalten werden muss.

Die Krafteinwirkung im Extruder auf die zumindest plastifizierte Mischung wird durch Steuerung der Umdrehungsgeschwindigkeit der Fördereinrichtung im Extruder und deren Geometrie und durch die Dimensionierung der Austrittsöffnung so eingestellt, dass sich im Extruder vorzugsweise vor der unmittelbaren Extrudierung der plastifizierten Mischung der dafür notwendige Druck aufbaut. Durch einfache Vorversuche kann für die jeweilige Zusammensetzung die notwendigen Extrusionsparameter festgestellt werden, die zu einer Darreichungsform mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N führt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor, vorzugsweise wenn mindestens noch eine weitere missbrauchsverhindernde Komponente (a) – (f) vorhanden ist.

Sofern die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorhanden sind, ist darauf zu achten, dass sie so formuliert oder so gering dosiert sind, daß sie bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform praktisch keine den Patienten oder die Wirksamkeit des Wirkstoffs beeinträchtigende Wirkung entfalten können.

35

36

Wenn die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (d) und/oder (f) enthält, ist die Dosierung so zu wählen, dass bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation keine negative Wirkung hervorgerufen wird. Wird jedoch die vorgesehene Dosierung bei einem Missbrauch überschritten, wird Übelkeit bzw. Brechreiz bzw. schlechter Geschmack hervorgerufen. Die jeweilige Menge der Komponente (d) und/oder (f), die vom Patienten bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation noch toleriert wird, kann vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Sofern aber unabhängig von der praktisch nicht möglichen Pulverisierbarkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform zur Sicherung der Darreichungsform der Einsatz der Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) vorgesehen ist, sollten diese Komponenten bevorzugt in einer so hohen Dosierung zum Einsatz kommen, dass sie bei einer missbräuchlichen Applikation der Darreichungsform eine intensive negative Wirkung beim Missbraucher hervorrufen. Dies gelingt vorzugsweise durch eine räumliche Trennung zumindest des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f), wobei bevorzugt der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (X) und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in wenigstens einer Untereinheit (Y) vorliegen, und wobei die Komponenten (c), (d) und (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform bei Einnahme und/oder im Körper nicht ihre Wirkung entfalten und die übrigen Formulierungskomponenten insbesondere die Komponente (C) und ggf. (D) identisch sind.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform wenigstens 2 der Komponenten (c) und (d) bzw. (f) aufweist, können diese jeweils in derselben oder in verschiedenen Untereinheiten (Y) vorliegen. Vorzugsweise liegen, sofern vorhanden, alle Komponenten (c) und (d) und (f) in ein- und derselben Untereinheit (Y) vor.

Untereinheiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind feste Formulierungen, die jeweils neben üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen den (die) Wirkstoff(e), mindestens ein Polymer (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) bzw. jeweils wenigstens ein Polymer (C) und gegebenenfalls (D) und den (die) Antagonist(en) und/oder das Emetikum (die

Emetika) und/oder die Komponente (e) und/oder die Komponente (f) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) enthalten. Dabei ist darauf zu achten, dass jede der genannten Untereinheiten nach den vorstehend angegebenen Verfahren formuliert werden.

Ein wesentlicher Vorteil der getrennten Formulierung der Wirkstoffe von den Komponenten (c) bzw. (d) bzw. (f) in Untereinheiten (X) und (Y) der erfindungsgemäßen Darreichungsform besteht darin, dass bei ihrer bestimmungsgemäßen Applikation die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) bei Einnahme und/oder im Körper praktisch nicht freigesetzt werden oder nur in so geringen Mengen freigesetzt werden, dass sie keine den Patienten oder den Therapieerfolg beeinträchtigende Wirkung entfalten oder bei der Passage durch den Körper des Patienten nur an solchen Freisetzungsorten abgegeben werden, an denen eine für ihre Wirksamkeit ausreichende Resorption nicht gegeben ist. Vorzugsweise werden die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper des Patienten praktisch nicht freigesetzt oder vom Patienten nicht wahrgenommen.

Der Fachmann versteht, dass diese vorstehend genannten Bedingungen in Abhängigkeit von den jeweils eingesetzten Komponenten (c), (d) und/oder (f) sowie der Formulierung der Untereinheiten bzw. der Darreichungsform variieren können. Die für die jeweilige Darreichungsform optimale Formulierung kann durch einfache Vorversuche ermittelt werden. Entscheidend ist, dass die jeweiligen Untereinheiten das Polymer (C) und gegebenenfalls die Komponente (D) enthalten und in der vorstehend angegebenen Weise formuliert wurden.

Sollte es den Missbrauchern wider Erwarten gelingen, eine solche erfindungsgemäße Darreichungsform, welche die Komponenten (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) in Untereinheiten (Y) aufweist, zum Zwecke der mißbräuchlichen Einnahme des Wirkstoffes zu zerkleinern und ein Pulver zu erhalten, das mit einem geeigneten Extraktionsmittel extrahiert wird, wird neben dem Wirkstoff auch die jeweilige Komponente (c) und/oder (e) und/oder (f) und/oder (d) in einer Form erhalten, in der sie von dem Wirkstoff nicht auf einfache Weise zu separieren ist, so dass sie bei der Applikation der manipulierten Darreichungsform,

37

38

insbesondere bei oraler und/oder parenteraler Verabreichung, ihre Wirkung bei Einnahme und/oder im Körper entfaltet und zusätzlich eine der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) entsprechende negative Wirkung beim Missbraucher hervorruft oder ein Versuch, den Wirkstoff zu extrahieren durch die Farbgebung abschreckt und so den Missbrauch der Darreichungsform verhindert.

Die Formulierung einer erfindungsgemaßen Darreichungsform, in der eine räumliche Trennung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c), (d) und/oder (e), vorzugsweise durch Formulierung in verschiedenen Untereinheiten erfolgt ist, kann in vielfältiger Art und Weise erfolgen, wobei die entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils in beliebiger räumlicher Anordnung zueinander vorliegen können, sofern die vorstehend genannten Bedingungen für die Freisetzung der Komponenten (c) und/oder (d) erfüllt sind.

Der Fachmann versteht, dass die ggf. auch vorliegenden Komponente(n) (a) und/oder (b) bevorzugt sowohl in den jeweiligen Untereinheiten (X) und (Y) als auch in Form von eigenständigen, den Untereinheiten (X) und (Y) entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform formuliert werden können, so lange die Sicherung der Darreichungsform gegen den Missbrauch wie auch die Wirkstofffreisetzung bei bestimmungsgemäßer Applikation durch die Art der Formulierung nicht beeinträchtig werden und das Polymer (C) und gegebenenfalls (D) mit formuliert und die Formulierung gemäß den vorstehend angegebenen Verfahren zur Erzielung der notwendigen Härte durchgeführt wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform liegen die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form vor, wobei Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets bevorzugt sind und sowohl für die Untereinheit (X) als auch (Y) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird, damit keine Separierung der Untereinheiten (X) von (Y), z. B. durch mechanische Auslese, möglich ist. Die multipartikulären Formen weisen bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm auf.

38
39

Die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form können auch bevorzugt in eine Kapsel abgefüllt oder zu einer Tablette verpreßt werden, wobei die jeweiligen Endformulierungen dergestalt erfolgen, dass die Untereinheiten (X) und (Y) auch in der resultierenden Darreichungsform erhalten bleiben.

Die jeweiligen multipartikulären Untereinheiten (X) bzw. (Y) mit identischer Formgebung sollten auch nicht visuell voneinander unterscheidbar sein, damit sie vom Missbraucher nicht durch einfaches Sortieren voneinander separiert werden können. Dies kann beispielsweise durch das Aufbringen identischer Überzüge gewährleistet werden, die neben dieser Egalisierungsfunktion auch weitere Funktionen übernehmen können, wie z.B. die Retardierung eines oder mehrerer Wirkstoffe oder eine magensaftresistente Ausrüstung der jeweiligen Untereinheiten.

Die multipartikulären Untereinheiten können auch als Slurry oder als Suspension in pharmazeutisch unbedenklichen Suspensionsmedien als orale Darreichungsform formuliert werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Untereinheiten (X) und (Y) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet.

Bevorzugt sind hierfür die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vertikal oder horizontal zueinander angeordnet, wobei jeweils auch eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (X) und eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (Y) in der Darreichungsform vorliegen können, so daß neben den bevorzugten Schichtenfolgen (X)-(Y) bzw. (X)-(Y)-(X) beliebige andere Schichtenfolgen in Betracht kommen, ggf. in Kombination mit Schichten enthaltend die Komponenten (a) und/oder (b).

Ebenfalls bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Darreichungsform, in der die Untereinheit (Y) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (X) vollständig umhüllt wird, wobei zwischen diesen Schichten eine Trennschicht (Z) vorhanden sein kann. Ein entsprechender Aufbau eignet sich bevorzugt auch für die vorstehend genannten multipartikulären Formen, wobei dann beide Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine

ggf. vorhandene Trennschicht (Z), die der erfindungsgemäßen Härteanforderung genügen muss, in ein- und derselben multipartikulären Form formuliert sind.
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform bildet die Untereinheit (X) einen Kern, der von der Untereinheit (Y) umhüllt wird, wobei letztere wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

Zwischen einer Schicht der Untereinheit (X) und einer Schicht der Untereinheit (Y) kann die erfindungsgemäße Darreichungsform jeweils eine oder mehrere, vorzugsweise eine, ggf. quellbare Trennschicht (Z) zur räumlichen Trennung der Untereinheit (X) von (Y) aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (Z) in einer zumindest teilweise vertikalen oder horizontalen Anordnung aufweist, liegt sie bevorzugt in Form einer Tablette oder eines Laminats vor.

Hierbei kann in einer besonders bevorzugten Ausführungsform die freie Oberfläche der Untereinheit (Y) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit(en) (X) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht(en) (Z) mit wenigstens einer die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) verhindernden Barriereschicht (Z') überzogen sein. Auch die Barriereschicht (Z') muss die erfindungsgemäßen Härtevoraussetzungen erfüllen.

Ebenfalls besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform, die eine vertikale oder horizontale Anordnung der Schichten der Untereinheiten (X) und (Y) und wenigstens eine dazwischen angeordnete Push-Schicht (p) sowie ggf. eine Trennschicht (Z) aufweist, in der sämtliche freie Oberflächen des aus den Untereinheiten (X) und (Y), der Push-Schicht und der ggf. vorhandenen Trennschicht (Z) bestehenden Schichtaufbaus mit einem semipermeablen Überzug (E) ausgerüstet sind, der für ein Freisetzungsmedium, d.h. üblicherweise eine physiologische Flüssigkeit, durchlässig, für den Wirkstoff und für die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) im wesentlichen undurchlässig ist, und

wobei dieser Überzug (E) im Bereich der Untereinheit (X) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.

Eine entsprechende Darreichungsform ist dem Fachmann beispielsweise unter der Bezeichnung orales osmotisches therapeutisches System (OROS), ebenso wie geeignete Materialien und Verfahren zu dessen Herstellung, u.a. aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform hat die Untereinheit (X) der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Form einer Tablette, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit einer die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) enthaltenden Barriereschicht (Z') bedeckt ist.

Der Fachmann versteht, dass die bei der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe der Untereinheit(en) (X) bzw. (Y) sowie ggf. der vorhandenen Trennschicht(en) (Z) und/oder der Barriereschicht(en) (Z') in Abhängigkeit von deren Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform, der Applikationsart sowie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wirkstoff der ggf. vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) und der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) variieren. Die Materialien, die über die jeweils erforderlichen Eigenschaften verfügen sind, dem Fachmann an sich bekannt.

Sofern die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) aus der Untereinheit (Y) der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit Hilfe einer Umhüllung, vorzugsweise einer Barriereschicht, verhindert wird, kann die Untereinheit aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen, sofern sie wenigstens ein Polymer (C) und gegebenenfalls (D) zur Erfüllung der Härtebedingung der erfindungsgemäßen Darreichungsform enthält.

Ist eine entsprechende Barriereschicht (Z') zur Verhinderung der Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) nicht vorgesehen, sind die Materialien der

Untereinheiten so zu wählen, dass eine Freisetzung der jeweiligen Komponente (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (Y) praktisch ausgeschlossen ist.
Bevorzugt können hierzu die nachstehend aufgeführten Materialien zum Einsatz kommen, die auch für den Aufbau der Barriereschicht geeignet sind.

Bevorzugte Materialien sind solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Glucanen, Skleroglucanen, Mannanen, Xanthanen, Copolymeren aus Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan und Sebacinsäure, vorzugsweise in einem Molverhältnis von 20:80 (unter der Bezeichnung Polifeprosan 20® am Markt geführt), Carboxymethylcellulosen, Celluloseethern, Celluloseestern, Nitrocellulosen, Polymeren auf Basis von (Meth)acrylsäure sowie deren Estern, Polyamiden, Polycarbonaten, Polyalkylenen, Polyalkylenglykolen, Polyalkylenoxiden, Polyalkylenterephtalate, Polyvinylalkohole, Polyvinylether, Polyvinylester, halogenierte Polyvinyle, Polyglykolide, Polysiloxane sowie Polyurethane und deren Copolymeren.

Besonders geeignete Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe umfassend Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (von niederem, mittlerem oder erhöhtem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Cellulosetriacetat, Natrium-Cellulosesulfat, Polymethylmethacrylat, Polyethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyisobutylmethacrylat, Polyhexylmethacrylat, Polyisodecylmethacrylat, Polylaurylmethacrylat, Polyphenylmethacrylat, Polymethylacrylat, Polyisopropylacrylat, Polyisobutylacrylat, Polyoctatdecylacrylat, Polyethylen, Polyethylen niederer Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polypropylen, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyethylenterephtalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylisobutylether, Polyvinylacetat und Polyvinylchlorid.

Besonders geeignete Copolymere können ausgewählt werden aus der Gruppe umfassend Copolymere aus Butylmethacrylat und Isobutylmethacrylat, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäure mit erhöhtem Molekulargewicht, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäuremonoethylester, Copolymere aus

Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid sowie Copolymere aus Vinylalkohol und Vinylacetat.

Weitere, zur Formulierung der Barriereschicht besonders geeignete Materialien sind Stärke gefülltes Polycaprolacton (WO98/20073), aliphatische Polyesteramide (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatische und aromatische Polyesterurethane (DE 19822979), Polyhydroxyalkanoate, insbesondere Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvaleriate), Casein (DE 4 309 528), Polylactide und Copolylactide (EP 0 980 894 A1). Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Ggf. können die vorstehend genannten Materialien mit weiteren üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Weichmacher, Gleitmittel, Antioxidantien, wie z. B. Glycerinmonostearat, halbsynthetische Triglyceridderivate, halbsynthetische Glyceride, hydriertes Rizinusöl, Glycerinpalmitostearat, Glycerinbehenat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumstearat, Talkum, Natriumbenzoat, Borsäure und kolloidalem Silica, Fettsäuren, substituierte Triglyceride, Glyceride, Polyoxyalkylenglykole, Polyalkylenglykole und deren Derivate abgemischt werden.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Trennschicht (Z') aufweist, kann diese, ebenso wie die nicht umhüllte Untereinheit (Y) vorzugsweise aus den vorstehend, für die Barriereschicht beschriebenen Materialien bestehen. Der Fachmann versteht, daß auch über die Dicke der Trennschicht die Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Komponente (c) und/oder (d) aus der jeweiligen Untereinheit gesteuert werden kann.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform weist eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes auf. Sie eignet sich dabei vorzugsweise für eine 2x tägliche Verabreichung an Patienten.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann einen oder mehrere Wirkstoffe mit Missbrauchspotential zumindest teilweise in einer darüber hinaus retardierten Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten

Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Wirkstoffabgabe muss aber so gesteuert sein, daß die vorstehend genannten Bedingungen jeweils erfüllt sind, z.B. das bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe praktisch komplett freigesetzt wird, bevor die ggf. vorhandenen Komponente (c) und/oder (d) eine beeinträchtigende Wirkung entfalten können. Außerdem darf durch die Zugabe von retardierenden Materialien keine Beeinträchtigung der notwendigen Härte erfolgen.

Die kontrollierte Freisetzung aus der erfindungsgemäßen Darreichungsform wird vorzugsweise durch Einbettung des Wirkstoffes in eine Matrix erzielt. Die als Matrixmaterialien dienenden Hilfsstoffe kontrollieren die Wirkstofffreisetzung. Matrixmaterialien können beispielweise hydrophile, gelbildende Materialien sein, woraus die Wirkstofffreisetzung hauptsächlich durch Diffusion erfolgt, oder hydrophobe Materialien sein, woraus die Wirkstofffreisetzung hauptsächlich durch Diffusion aus den Poren in der Matrix erfolgt.

Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C12-C30-Fettsäuren und/oder C12-C30-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

Es ist auch möglich, Mischungen der vorstehend genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als Matrixmaterialien einzusetzen.

Des weiteren können auch die Komponenten (C) und ggf. vorhandene Komponente (D), die zur Erzielung der erfindungsgemäß notwendigen Bruchfestigkeit von mindestens 500 N dienen, bereits als zusätzliche Matrixmaterialien dienen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie bevorzugt auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst.
Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magentrakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers bekannt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit

Zur Überprüfung, ob ein Material als Komponente (C) oder (D) eingesetzt werden kann, wird das Material zu einer Tablette mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe von 5mm mit einer Kraft von 150 N, bei einer Temperatur entsprechend mindestens dem Erweichungspunkt des Polymeren und bestimmt mit Hilfe eines DSC-Diagramms des Materials verpresst. Mit so hergestellten Tabletten wird gemäß der Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten, veröffentlicht im Europäischen Arzneibuch 1997, Seite 143, 144, Methode Nr. 2.9.8. unter Einsatz der nachstehend aufgeführten Apparatur die Bruchfestigkeit bestimmt. Als Apparatur für die Messung wird eine Zwick Materialprüfmaschine „Zwick Z 2.5",

45

46

Materialprüfmaschine Fmax 2.5 kN mit einem Traversenweg von max. 1150 mm, der durch einen Aufbau mit Hilfe einer Säule und einer Spindel einzustellen ist, einen freien Arbeitsraum nach hinten von 100 mm und einer zwischen 0,1 bis 800 mm /min. einstellbaren Prüfgeschwindigkeit und einer Software: testControl eingesetzt. Es wird ein Druckstempel mit schraubbaren Einsätzen und einem Zylinder (Durchmesser 10 mm), ein Kraftaufnehmer, Fmax. 1 kN, Durchmesser 8 mm, Klasse 0.5 ab 10 N, Klasse 1 ab 2 N nach ISO 7500-1, mit Hersteller-Prüfzertifikat M nach DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft Fmax 1,45 kN) zur Messung eingesetzt (alles Apparaturen der Firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) mit der Bestell-Nr. BTC-FR 2.5 TH. D09 für die Prüfmaschine, der Bestell-Nr. BTC-LC 0050N. P01 für den Kraftaufnehmer, der Bestell-Nr. BO 70000 S06 für die Zentriervorrichtung.

Figur 1 zeigt die Messung der Bruchfestigkeit einer Tablette, insbesondere die dafür eingesetzte Justierungsvorrichtung (6) der Tablette (4) vor und während der Messung. Darzu wird die Tablette (4) zwischen der oberen Druckplatte (1) und der unteren Druckplatte (3) der nicht dargestellten Vorrichtung zur Kraftaufbringung mit Hilfe von zwei 2-teiligen Einspannvorrichtungen, die jeweils mit der oberen bzw. unteren Druckplatte nach Einstellung des zur Aufnahme und zur Zentrierung der zu messenden Tablette notwendigen Abstands (5) fest verbunden (nicht dargestellt) werden. Zur Einstellung des Abstands (5) können die 2-teiligen Einspannvorrichtungen jeweils auf der Druckplatte, auf der sie gelagert sind, horizontal nach außen oder innen bewegt werden.

Als bruchfest bei einer bestimmten Krafteinwirkung werden auch die Tabletten eingestuft, bei denen kein Bruch feststellbar , aber ggf. eine plastische Verformung der Tablette durch die Krafteinwirkung erfolgt ist.

Bei den erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsformen wird die Bruchfestigkeit nach der aufgeführten Meßmethode bestimmt, wobei von Tabletten abweichenden Darreichungsformen ebenso geprüft werden.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

46
47

Beispiel 1:

Komponenten	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	100,0 mg	1495,0 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	167,8 mg	2508,6 g
Hydroxypropylmethyl-cellulose 100 000 m Pas	33,5 mg	500,8 g
Polyethylenglykol (PEG 6000)	33,5 mg	500,8 g
Butylhydroxytoluol (BHT)	0,2 mg	3,0 g
Gesamtgewicht	335,0 mg	5008,2 g

Die angegebene BHT-Menge wurde in Ethanol (96 %) gelöst, so dass man eine 7,7%-ige (m/m) ethanolische Lösung erhielt. Diese wurde zunächst mit 150 g Polyethylenoxid in einem Schnellmischer für 30 Minuten gemischt und dann die restliche Mange Polyethylenoxid hinzu gegeben und erneut 30 Minuten gerührt. Die Masse wurde bei 40 °C 12 h getrocknet.

Alle weiteren Komponenten wurden zugesetzt und in einem Freifallmischer 15 Minuten lang gemischt. Die Pulvermischung wurde in einen Extruder dosiert.

Zur Extrusion wurde ein Doppelschneckenextruder der Fa. Leistritz (Nürnberg) vom Typ Micro 27 GL 40 D, Spindeldurchmesser 18 mm, eingesetzt. Es wurden Schnecken mit stumpfen Schneckenenden eingesetzt, wobei der Innensechskant am Ende der Schnecken mit einer Kappe verschlossen war. Als Düse dient eine beheizbare Runddüse mit einem Durchmesser von 8 mm. Das gesamte Verfahren wurde unter einer N_2-Atmosphäre durchgeführt.

Zur Extrusion wurden folgende Parameter gewählt:

Schneckendrehzahl:	100 Upm
Durchsatz:	4 kg/h
Produkttemperatur:	125 °C
Manteltemperatur	120 °C

Das noch heiße Extrudat wurde unter einer Stickstoffatmosphäre abgekühlt. Der abgekühlte Strang wurde zu biplanen Tabletten vereinzelt.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde nach der angegebenen Methode bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch auf. Die Tabletten konnten weder mit einem Hammer noch mit Hilfe von Mörser und Pistill zerkleinert werden.

Die Färbung des abgekühlten Stranges bzw. der daraus vereinzelten 10 Tabletten wurden mit Hilfe von MUNSELL BOOK OF COLOUR mit N 9,5/ bestimmt, so dass die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Darreichungsform keine Verfärbung durch die Thermoverformung mit Hilfe eines Extruders aufwies.

48

49

Patentansprüche:

1. Gegen Missbrauch gesicherte, ohne Verfärbung durch Extrusion thermogeformte Darreichungsform, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential (A) sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfstoffen (B) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestes ein Wachs (D) aufweist, wobei die Komponente (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.

2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Tablette vorliegt.

3. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt, vorliegt.

4. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Polymer (C) wenigstens ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyethylenoxid, Polymethylenoxid, Polypropylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, Copolymerisate und deren Mischungen, vorzugsweise Polyethylenoxid, enthält.

5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyethylenoxid (C) ein Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio. aufweist.

6. Darreichungsform gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht des Polyethylenoxids (C) mindestens 1 Mio. beträgt.

7. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht des Polyethylenoxids (C) 1-15 Mio. beträgt.

8. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wachs (D) wenigstens ein natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Wachs mit einem Erweichungspunkt von wenigstens 60°C enthält.

9. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Wachs (D) Carnaubawachs oder Bienenwachs ist.

10. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente(n) (C) und gegebenenfalls (D) in solchen Mengen vorliegt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.

11. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (A) wenigstens ein Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Opioide, Tranquillantien, Stimulatione, Barbiturate und weitere Betäubungsmittel ist.

12. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie noch mindestens eine der nachfolgenden Komponenten a)-f) aufweist:

(a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,

(b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,

(c) wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential

(d) wenigstens ein Emetikum.

(e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel

(f) wenigstens einen Bitterstoff.

13. Darreichungsform gemäß Anspruch 12 , dadurch gekennzeichnet, dass der Reizstoff gemäß Komponente (a) ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursacht.

14. Darreichungsform gemäß Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Reizstoff gemäß Komponente (a) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen wenigstens einer Scharfstoffdroge basiert.

15. Darreichungsform gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Scharfstoffdroge wenigstens eine Droge ausgewählt aus der Gruppe umfassend Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, Piperis nigri Fructus (Pfeffer), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma und Zingiberis Rhizoma, besonders bevorzugt wenigstens eine Droge ausgewählt aus der Gruppe umfassend Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer) und Piperis nigri Fructus (Pfeffer) ist.

16. Darreichungsform gemäß Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhaltsstoff der Scharfstoffdroge als eine o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindung, eine Säureamid-Verbindung vorliegt, ein Senföl oder eine Sulfidverbindung ist oder sich von einer solchen Verbindung ableitet.

17. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhaltsstoff der Scharfstoffdroge wenigstens ein Inhaltsstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, β-Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenföl, Methylmercaptosenföl oder Methylsulfonylsenföl, und eine von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindung ist.

18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel ausgewählt aus der Gruppe umfassend mikrokristalline Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Pektine aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150 ®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykolalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Apfelpektin, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96) und Xanthan-Gummi (Xantural 180®) ist.

19. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 18, dadurch gekennzeichnet, das die Komponente (c) wenigstens ein Opioid-Antagonist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin, Naluphin und eine entsprechende physiologisch verträgliche Verbindung, insbesondere eine Base, ein Salz oder Solvat ist.

20. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass als Komponente (c) wenigstens ein Neuroleptikum als

Stimulanz-Antagonist, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol ist.

21 Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Emetikum gemäß Komponente (d) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf dem Inhaltsstoff Emetin basiert, und/oder Apomorphin ist.

22. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (e) wenigstens ein physiologisch verträglicher Farbstoff ist.

23. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (f) wenigstens ein Bitterstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Aromaöle, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol und deren Mischungen, Fruchtaromastoffe, vorzugsweise von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit und deren Mischungen aus wenigstens 2 Komponenten, Denatoniumbenzoat und deren Mischungen aus wenigstens 2 Komponenten ist.

24. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe (A) von der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) räumlich getrennt, vorzugsweise ohne direkten Kontakt sind, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe (A) bevorzugt in wenigstens einer Untereinheit (X) und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in wenigstens einer Untereinheit (Y) vorliegen und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) aus der Untereinheit (Y) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper bzw. bei Einnahme nicht ihre Wirkung entfalten.

53
54

25. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens einen Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form enthält.

26. Darreichungsform gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass jeder der Wirkstoffe mit Missbrauchspotential (A) in einer Retardmatrix vorliegt.

27. Darreichungsform gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (C) und/oder die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) auch als Retardmatrixmaterial dient.

28. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass man

z) die Komponenten (A), (B), (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) mischt sowie die ggf. vorhandenen Komponenten (a) bis (f) mitmischt oder, soweit notwendig, separat unter Zusatz der Komponente (C) und gegebenenfalls (D) mischt,

y) die resultierende Mischung oder die resultierenden Mischungen im Extruder mindestens bis zum Erweichungspunkt der Komponente (C) erwärmt und unter Krafteinwirkung durch die Austrittsöffnung des Extruders extrudiert,

x) das noch plastische Extrudat vereinzelt und zur Darreichungsform formt oder

w) das abgekühlte und ggf. wieder erwärmte, vereinzelte Extrudat zur Darreichungsform formt,

wobei die Verfahrensschritte y) und x) und ggf. die Verfahrensschritte z) und w) unter Inertgasatmosphäre durchgeführt werden.

29. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass das Mischen der Komponenten nach z) bereits im Extruder unter Inertgasatmosphäre erfolgt.

54

30. Verfahren nach Anspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischungen gemäß z) coextrudiert oder separat extrudiert werden.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung bzw. die Mischungen gemäß z) durch eine Düse mit mindestens einer Bohrung extrudiert werden.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass das Extrudat durch Abschlagen vereinzelt wird.

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass das Extrudat strangförmig ist und mit Hilfe von gegenläufigen Kalanderwalzen, die auf ihrem Umlaufmantel gegenüberliegende Vertiefungen aufweisen, und geformt und vereinzelt wird.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass das vereinzelbare Extrudat pelletiert oder zu Tabletten gepresst wird.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass als Inertgasatmosphäre Stickstoff verwendet wird.

36. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 27 erhältlich nach Verfahren gemäß einem der Ansprüche 28 bis 35.

55
56

GRA3188-1PCT

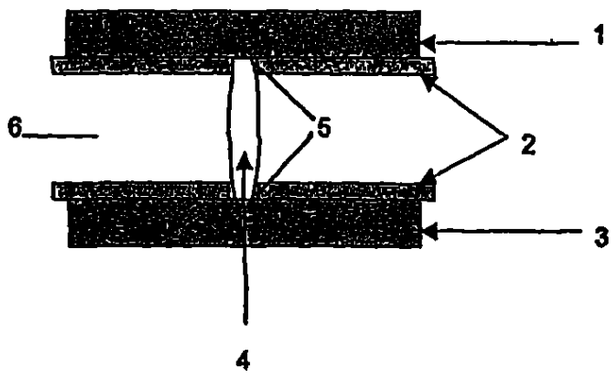


Fig. 1

56

ANÁLOGOS DE 4-(METILSULFONILAMINO)FENILO COMO ANTAGONISTAS VANILLOIDES QUE MUESTRAN EXCELENTE ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LOS MISMOS.

Campo técnico

La presente invención se refiere a análogos novedosos de 4-(metilsulfonilamino)fenilo como antagonistas vanilloides que muestran excelente actividad analgésica y a las composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos

Antecedentes de la técnica

El receptor vanilloide (VR1) es un miembro de la superfamilia del potencial receptor transitorio (TRP). Los miembros de esta familia son proteínas de canal catiónico no activadas por potencial que desempeñan papeles críticos en procesos que van desde la fisiología sensorial hasta la vasorrelajación y la fertilidad masculina Comparten similitudes estructurales tales como seis segmentos de transmembrana y una estructura oligomérica (Montell, C et al , *Cell*, **108**, pág. 595, 2002). El receptor vanilloide o de capsaicina (VR1 o TRPV1) se ha clonado a partir de ganglios de la raíz dorsal (DRG) de rata, ser humano, pollo, cobaya, y conejo (Szallasi, A et al , *Pharmacol. Rev* , **51**, pág 159, 1999; Caterina, M J et al., *Nature*, **389**, pág. 816, 1997; Hayes, P et al , *Pain*, **88**, pág 205, 2000, Jordt et al., *Cell*, **108**, pág. 421, 2002, Savidge, J et al , *Neuropharmacology*, **43**, pág. 450, 2002, Gavva, N R et al , *J Biol Chez.*, en la imprenta, 2004) También se han clonado homólogos del receptor vanilloide pero no se cree que sean sensibles a vanilloides (Gunthorpe, M J et al , *Trends in Pharmacol Sci*, **23**, pág. 183, 2002). VR1, que se expresa predominantemente en fibras nerviosas sensitivas delgadas, amielínicas (fibras C) y pequeñas fibras A en la raíz dorsal, trigémino, y ganglios nodulares, es un integrador molecular de estímulos nociceptores. VR1 se activa mediante protones, calor, ligandos exógenos naturales tales como capsaicina (CAP) o resiniferatoxina (RTX), y sustancias endógenas tales como anandamida y el producto de lipoxigenasa 12-HPETE (Tominaga M et al , *Neuron*, **21**, pág. 531; 1998; Caterina, M J et al , *Nature*, **389**, pág. 816, 1997, Walpole C. S. J. et al., Capsaicin in the Study of Pain, Academic Press, San Diego, CA., pág. 63, 1993, Appendino, G et al., *Life Sci.*, **60**, pág 681, 1997; Zygmunt, P M et al , *Nature*, **400**, pág. 452, 1991, Hwang S. W et al , *Proc*

57
58

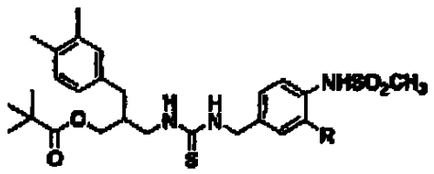
Natl Acad Sci U S A, **97**, pág 6155, 2000) Dado que VR1 funciona como un canal catiónico no selectivo con elevada permeabilidad de Ca^{2+}, su activación por estos agentes conduce a un aumento de Ca^{2+} intracelular que da como resultado la excitación de las neuronas sensitivas primarias y en última instancia la percepción central de dolor. La estimulación crónica de VR1 conduce a la desensibilización / desfuncionalización de las neuronas, lo que se refleja probablemente en múltiples mecanismos

La participación de VR1 tanto en estados patológicos como fisiológicos sugiere que el bloqueo de este receptor, mediante la desensibilización o mediante antagonismo, tendría una utilidad terapéutica considerable Entre sus objetivos terapéuticos, el dolor es de interés particular La validación de VR1 como una diana molecular para el tratamiento de dolor crónico se confirmó utilizando ratones transgénicos que carecían de receptores VR1 funcionales Estos ratones mostraron alteración en la recepción de dolor térmico e inflamatorio (Caterina, M. J et al, *Science*, **288**, pág. 306, 2000)

La ventaja terapéutica del antagonismo de VR1 sobre la desensibilización posterior al agonismo es que evita el efecto excitador inicial que precede a la desensibilización. El dolor agudo inicial asociado con el tratamiento con capsaicina ha probado ser la toxicidad limitante Tras el descubrimiento de capsazepina como el primer antagonista de VR1 (Walpole, C. S. J. et al., *J. Med Chem.*, **37**, pág 1942, 1994), se han notificado varios antagonistas tanto con estructuras relacionadas como no relacionadas con agonistas (Walpole, C S J et al, *J Med Chem*, **37**, pág 1942, 1994) Entre ellos, 5-yodo-RTX, SC0030, análogos de capsaicina halogenados, BCTC, SB-366791, 7-hidroxinaftalen-1-il-urea, e IBTU se caracterizaron con detalle como potentes antagonistas competitivos de VR1 (Wahl, P et al., *Mol Pharmacol*, **59**, pág 9, 2001, Seabrook, G R et al, J Pharmacol Exp Ther **303**, pág 1052, 2002; Wang, Y et al, *Mol Pharmacol.*, **62**, pág. 947, 2002, Suh, Y-G et al, *Bioorg Med Chem Lett*, **13**, pág. 4389, 2003, Appendino, G et al, *Br. J Pharmacol*, **139**, pág 1417, 2003, Valenzano, K J. et al., *J Pharmacol Exp Ther.*, **306**, pág. 377, 2003, Pomonis, J. D et al., *J Pharmacol Exp. Ther*, **306**, pág. 387, 2003; Sun, Q et al, *Bioorg Med Chem Lett*, **13**, pág. 3611, 2003; Gunthorpe, M. J. et al., *Neuropharm*, **46**, pág 133, 2004, McDonnell, M. E. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **14**, pág 531, 2004, Toth, A et al., *Mol. Pharm*, **65**, pág. 282, 2004)

Previamente se ha notificado que la sustitución isostérica del grupo hidroxilo fenólico en agonistas potentes del receptor vanilloide (Lee, J. et al, *Chem*, **9**, pág 19,

2001) por el grupo alquilsulfonamido proporciona una serie de compuestos que son antagonistas eficaces de la acción de capsaicina sobre VR1 de rata expresado de manera heteróloga en células de ovario de hámster chino (CHO) Como un prototipo, N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-N'-[4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (1) mostró una alta afinidad de unión con un valor de K_i de 29,3 nM para la inhibición de la unión de [^{3}H]RTX y un potente antagonismo con un valor de CI_{50} de 67 nM para la inhibición de la captación de $^{45}Ca^{2+}$ en respuesta a capsaicina, presentando agonismo parcial (Wang, Y. et al , *Pharm.*, **64**, pág 325, 2003). El compuesto análogo de 2,3-fluoro mostró un antagonismo muy potente con CI_{50} = 7,8 nM y actividad analgésica en la prueba de convulsiones inducidas ("writhing test") (Lee, J et al., *Med Chem* , **46**, pág 3116, 2003)

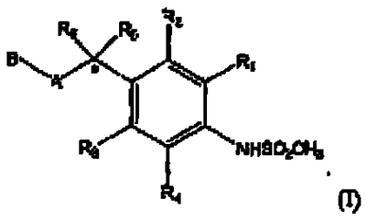


1 R =H
2 R =F

Los presentes inventores se han esforzado por todos los medios para descubrir agentes analgésicos novedosos basándose en los estudios anteriores y han completado finalmente la presente invención mediante la síntesis de análogos novedosos de 4-(metilsulfonilamino)fenilo como antagonistas vanilloides que muestran actividad analgésica excelente y las composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

Descripción de la Invención

Por tanto, la presente invención proporciona compuestos novedosos representados por la siguiente fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable o el isómero de los mismos.



(I)

en la que,

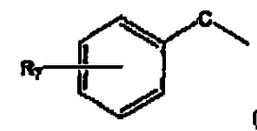
59
60

A es CONH, NHCO, NHC(=S)NH, NHC(=O)NH;

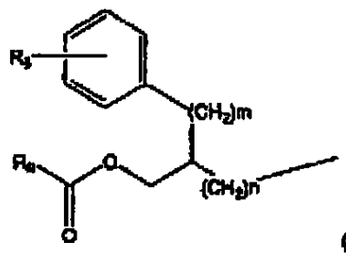
R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros,

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

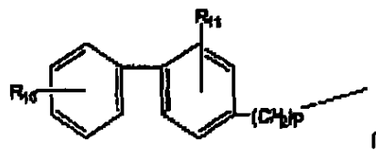
B es un grupo seleccionado de



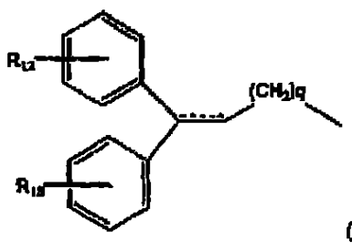
(I-1)



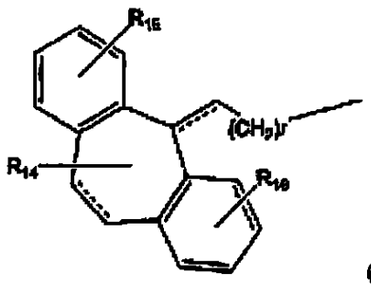
(I-2)



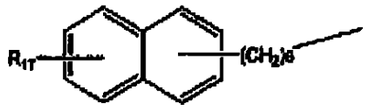
(I-3)



(I-4)



(I-5)



(I-6)

en los que R_7 a R_{17} son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno y grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con más de un átomo de halógeno, C es un grupo seleccionado de grupo alquilo, alquenilo y alquinilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, que puede incluir uno o más heteroátomos, m, n, p, q, r y s es un entero de 0 a 3,

una marca de asterisco (*) y una marca (------) indican un átomo de carbono quiral, y una cadena de doble enlace o enlace sencillo, respectivamente

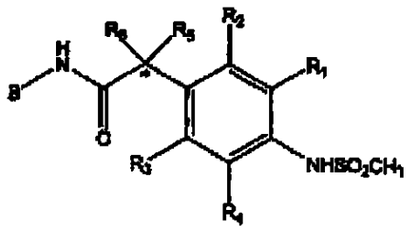
Ejemplos de "grupo alquilo" utilizados en el presente documento incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, propilo y similares, y ejemplos de "anillo heterocíclico" utilizados en el presente documento incluyen, pero sin limitarse a, pirrol, pirazol, pirazina, purina, piridina, piperazina, pipendina, tazol, morfolina, dioxano y similares

Grupos preferibles en la fórmula general (I) de la presente invención son el grupo en el que R_5 o R_6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o bencilo y R_7 o R_8 es grupo isopropilo, t-butilo o sec-butilo, pero se limitan a ellos

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención comprenden todos los compuestos representados por las fórmulas (I) a (V) siguientes según la definición del grupo A.

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos novedosos representados por la siguiente fórmula (II), la sal farmacéuticamente aceptable o el isómero de los mismos

61
62



(II)

en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno,

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I);

la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

En realizaciones preferidas de fórmula general (II), el compuesto más prefendo es uno seleccionado del grupo que consiste en,

N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-51, KMJ-372), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-52, KMJ-470), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-53, SH-173), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-yodo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-54, SH-168), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3,5-difluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-55, SH-285), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-ciano-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-56, SH-219), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-*terc*-butoxicarbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-57, KMJ-806), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-carboxil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-58, KMJ-788), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxicarbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-59, KMJ-838), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-

(bencilamino)carbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-60, KMJ-836), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperidino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-61, YS-65), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-morfolino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-62, YS-49), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(N-Boc)piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-63, YS-76), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-64, YS-79), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-65, CHK-717), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-66, KMJ-708), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-67, KMJ-698), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-7, KMJ-750), N-(4-cloro)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-8, YS-85), N-(3,4-dicloro)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-9, YS-97), N-(4-*terc*-butilbencil)-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-5, SU-834), N-(4-*terc*-butilbencil)-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-6, SU-824), N-(4-clorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-1, SH-291), N-(4-clorobencil-2-(3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-2, SH-290), N-(4-clorobencil)2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-3, SH-335), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-4, SH-94), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-5, SH-286), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-6, SH-337), N-(4-metilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-7, SH-351), N-(4-isopropilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-8, KMJ-928), N-(4-metoxibencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-9, SH-353), N-(4-trifluorometilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-10, SH-93), N-(4-fenilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-11, KMJ-498), N-(1-naftilmetil)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-12, SH-92), N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-13, SH-112), N-[2-(4-*terc*-butilfenil)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-14, KMJ-374), N-[3-(3, 4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-15, SU-770), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-16, SU-774), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-17, SU-776), N-[3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-18, KMJ-686), N-[3-(4-clorofenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-19, KMJ-518),

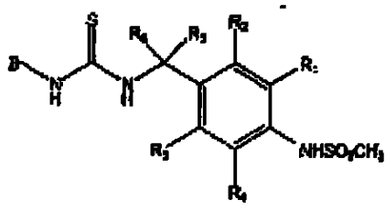
63
64

N-[3-(4-clorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-20, KMJ-732), N-benciloxi-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-21, SH-109), N-(benzhidril)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-22, SH-130), N-(2,2-difeniletil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-23, SH-116), N-(3,3-difenilpropil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-24, KMJ-378), N-(3,3-difenil-2-propenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-25, KMJ-724), N-[3,3-di(4-metilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-26, KMJ-908), N-[3,3-di(4-fluorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-27, SH-135), N-[2-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptен-5-ilíden)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-28, SH-199), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-1, CHK-512), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-2, CHK-514), 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]propionamida (5-3, SU-542), 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]propionamida (5-4, SU-564), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-5, CHK-479), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-6, CHK-499), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-7, KNJ-472), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-8, KMJ-690), N-[(1R)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-1, SU-730), N-[(1S)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-2, SU-634), N-[(1S)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-3, SU-636), N-[(1R)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-4, SU-728), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-5, SU-826), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-6, SU-830), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-7, SU-838), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-8, SU-818), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-9, MK-271), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-

(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-10, MK-272), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-11, MK-450), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-12, MK-452), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-13, MK-453), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-14, MK-451), ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (7-4, CHK-624), ácido 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11), ácido 2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-12), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-1, CHK, 520), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-2, CHK-543), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-3, CHK-493), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-4, CHK-591), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-5, CHK-656), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-6, CHK-600), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-7, CHK-715), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-8, CHK-655), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-9), ácido 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (10-5), ácido 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7, CHK-530), ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-1, CHK-533), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-2, CHK-538), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-3, CHK-541), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-4, CHK-590), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-5), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-6, CHK-632), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-7, CHK-719), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-

ciclopropanocarboxiamida (12-8, CHK-659), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-9, CHK-718)

Y la presente invención proporciona compuestos novedosos representados por la siguiente fórmula (III):



(III)

en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, siempre que no sean todos de R_1 a R_4 simultáneamente un átomo de hidrógeno;

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno,

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I),

la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral

En realizaciones preferidas de fórmula general (III), el compuesto más preferido es uno seleccionado del grupo que consiste en;

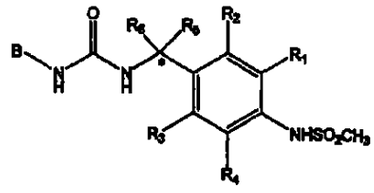
N-(4-*terc*-butilbencil)-N'- {1- [3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-1, LJO-328), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-1-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-2, CHK-992), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-3, CHK-575), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-(metoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-4, YHS-187), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-carboxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-5, YHS-209), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-5, SU-388), N-

(4-*terc*-butilbencil)-N'-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-6, SU-400), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{(1R)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (17-3, CJU-032), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{(1S)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (17-6, CJU-039), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-1, MK-229), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-2, MK-202), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-3, MK-230), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-4, MK-228), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-5, LJO-388), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-6, SU-472), N-[(2R)-2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-7, SU-512), N-[(2S)-2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-8), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-9, LJO-401), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1(R)-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-10, MK-296), N-[2(R)-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1(R)-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-11, MK-334), N-[2(S)-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1(R)-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-12, MK-298), N-[2-(3,4-(dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-13, LJO-344), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-14, LJO-366), N-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-N'-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-13, SU-692), N-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-N'-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-14, SU-704), N-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-N'-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-15, SU-720), N-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-N'-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-16, SU-710), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]propil}tiourea (20-12, LJO-399), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]-2-metilpropil}tiourea (20-13, LJO-402), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-[[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil](fenil)metil}tiourea (20-14, LJO-403), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]-2-feniletil}tiourea (20-15, LJO-395), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-metil-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-7, CHK-593), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-metil-

68
67

1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-8, CHK-660), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-metil-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-9, CHK-629), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-7, CHK-579), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-8), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-9, CHK-631).

Y la presente invención proporciona compuestos novedosos representados mediante la siguiente fórmula (IV)



(IV)

en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I),

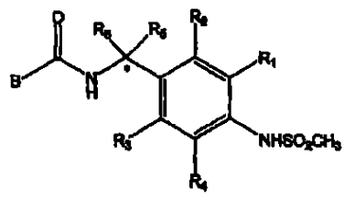
la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral

En realizaciones preferidas de fórmula general (IV), el compuesto más preferido es uno seleccionado del grupo que consiste en;

N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-1, MK-82),

N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-2, MK-205)

Y la presente invención proporciona compuestos novedosos representados por la siguiente fórmula (V):



(V)

en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros,

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno,

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I),

la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

En una realización preferida de fórmula general (V), el compuesto más preferido es uno seleccionado del grupo que consiste en,

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)acetamida (24-1, KMJ-586),

N-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)propanamida (24-2, KMJ-552),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)-2-propenamida (24-3, KMJ-570),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)propanamida (24-4, CHK-602),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenamida (24-5, CHK-651),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-propanamida (24-6, KMJ-534),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-2-propenamida (24-7, KMJ-558),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)butanamida (24-8, CHK-647)

El término "sal" utilizado en el presente documento comprende todas las sales farmacéuticas bien conocidas en la técnica.

Los compuestos de la invención representados por las fórmulas generales (I) a (V) pueden transformarse en sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables mediante el método convencional bien conocido en la técnica Para las sales, la sal de adición de ácido de los mismos formada mediante un ácido libre farmacéuticamente aceptable de los mismos es útil y puede prepararse mediante el método convencional Por ejemplo, tras disolver el compuesto en una cantidad en exceso de disolución del ácido, se precipitan las sales mediante un disolvente orgánico miscible en agua tal como metanol, etanol, acetona o acetonitrilo para preparar la sal de adición de ácido de los mismos y además la mezcla de la cantidad equivalente de compuesto y ácido diluido con agua o alcohol tal como monometil éter de glicol, puede calentarse y secarse posteriormente mediante evaporación o filtrarse a presión reducida para obtener la forma de sal secada de los mismos.

Como ácido libre del método descrito anteriormente, puede utilizarse un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Por ejemplo, pueden utilizarse en el presente documento un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbonílico, ácido vanílico, ácido yodhídrico y similares, y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido tartárico y similares.

Además, puede prepararse la forma de sal metálica farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención utilizando una base. La sal de metal alcalino o alcalinotérreo de los mismos puede prepararse mediante el método convencional, por ejemplo, tras disolver el compuesto en una cantidad en exceso de la disolución de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, se filtran las sales insolubles y se somete el filtrado restante a evaporación y secado para

obtener la sal metálica del mismo. Como sal metálica de la presente invención, sales de sodio, potasio o calcio son farmacéuticamente adecuadas y puede prepararse la correspondiente sal de plata haciendo reaccionar la sal de metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo con una sal de plata adecuada tal como nitrato de plata.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general (I) a (V) comprende todas las sales ácidas o básicas que pueden estar presentes en los compuestos, si no se indican específicamente en el presente documento Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención comprende la sal del grupo hidroxilo tal como la sal de sodio, calcio y potasio del mismo; la sal del grupo amino tal como la sal de bromuro de hidrógeno, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido hidrogenosulfúrico, sal de fosfato, sal de hidrogenofosfato, sal de dihidrofosfato, sal de acetato, sal de succinato, sal de citrato, sal de tartarato, sal de lactato, sal de mandelato, sal de metanosulfonato (mesilato) y sal de *p*-toluenosulfonato (tosilato) etc , que pueden prepararse mediante el método convencional conocido en la técnica

El término "isómero" tal como se utiliza en el presente documento comprende todos los isómeros, por ejemplo, estereoisómero, isómero ópticamente activo, mezcla racémica, enantiómero y similares bien conocidos en la técnica.

Pueden existir en forma de diastereoisómeros ópticamente diferentes dado que los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros asimétricos (*), por consiguiente, los compuestos de la presente invención comprenden todos los isómeros ópticamente activos, estereoisómeros R o S y las mezclas de los mismos La presente invención también comprende todos los usos de la mezcla racémica, uno o más isómeros ópticamente activos y las mezclas de los mismos así como los métodos de preparación para preparar los isómeros, por ejemplo, síntesis asimétrica, y métodos de aislamiento para aislar los isómeros, por ejemplo, método de recristalización fraccionada, método cromatográfico, bien conocidos en la técnica o el método dado a conocer en el presente documento

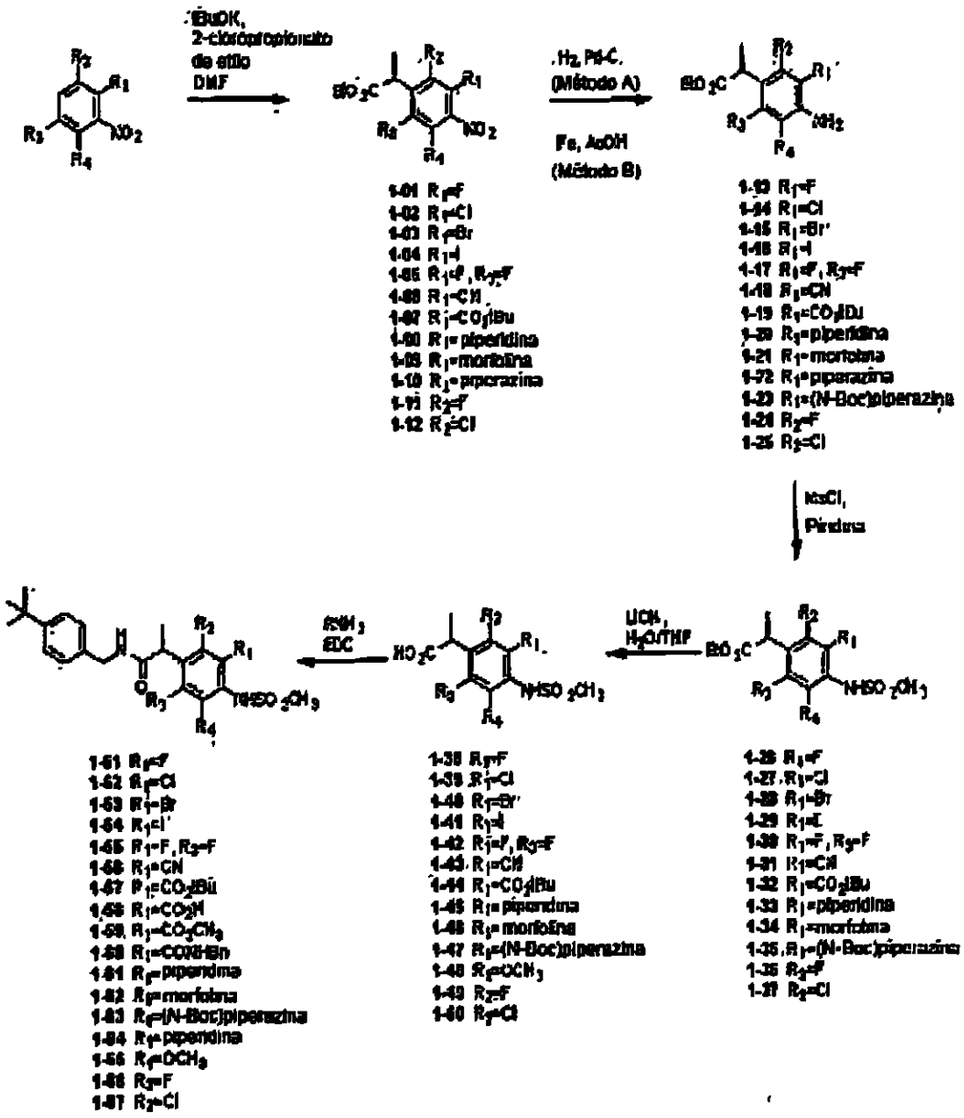
Y, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos novedosos representados por las fórmulas generales (I) a (V) descritas en el presente documento que comprenden los métodos explicados mediante los siguientes ejemplos o realizaciones preferidas

Los compuestos de la invención de fórmula (I) a (V) pueden sintetizarse químicamente mediante los métodos que se explicarán mediante los siguientes esquemas de reacción a continuación en el presente documento, que son meramente

a modo de ejemplo y no limitan en ningún modo la invención Los esquemas de reacción muestran las etapas para preparar los compuestos representativos de la presente invención, y los demás compuestos también pueden producirse siguiendo las etapas con las modificaciones apropiadas de reactivos y materiales de partida, que se prevén por los expertos en la técnica

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

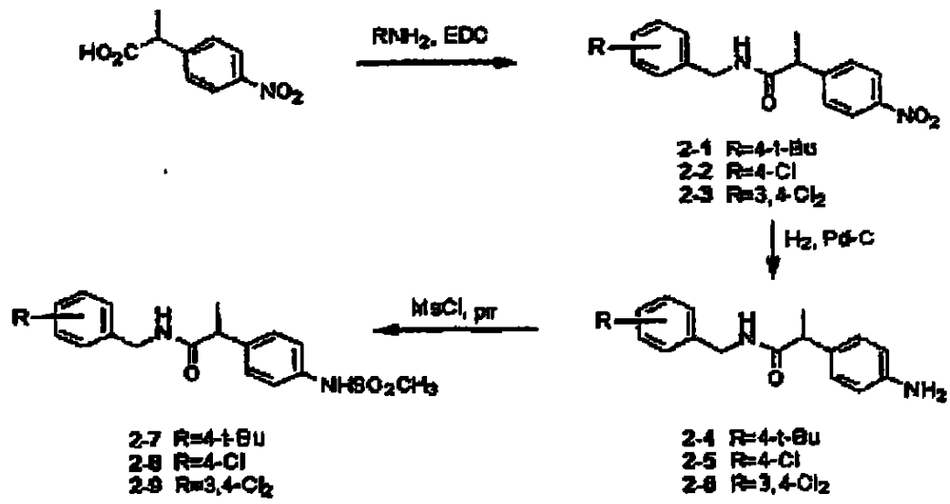
Esquema 1



Tal como se representa en el esquema 1 anterior, la reacción consiste en cinco etapas tal como sigue en una 1ª etapa, se hace reaccionar la mezcla de nitrobenceno que tiene diversos sustituyentes R_1 a R_4 y 2-halogenopropionato de etilo, tal como 2-cloropropionato de etilo, con disolución de alcóxido de sal metálica, tal como *t*-butóxido de potasio disuelto en DMF, gota a gota a una temperatura que oscila desde 0ºC hasta temperatura ambiente, durante un periodo que oscila desde 3 hasta 30 min, preferiblemente 10 min. Se detiene la reacción con ácido, por ejemplo, HCl 1 N, se diluye con agua y se extrae repetidamente con dietil éter obteniendo la fase de disolvente orgánico Se lava la fase de disolvente orgánico con agua y agua salina, se seca, se concentra a vacío y se purifica además el residuo mediante el método de cromatografía en columna ultrarrápida obteniendo el compuesto intermedio 2-(3-halo-4-nitrofenil)propionato de etilo (1-1 a 1-12) mediante la alquilación de la posición 4 en el anillo de fenilo, en una 2ª etapa, se reduce el compuesto intermedio de propionato (1-1 a 1-12) con un agente reductor, por ejemplo, Pd/C al 10% (reacción de hidrogenación, método A) o ion Fe en presencia de ácido acético (método B). Se filtra el producto resultante y se secan los filtrados a vacío y se purifican mediante el método de cromatografía en columna ultrarrápida obteniendo el compuesto intermedio 2-(4-amino-3-halofenil)propionato de etilo (1-13 a 1-25) mediante la reducción del grupo nitro en grupo amino, en una 3ª etapa, se hace reaccionar el compuesto de propionato (1-13 a 1-25) con haluro de sulfonilo, preferiblemente cloruro de metanosulfonilo disuelto en disolvente de piridina con agitación, y se lava el producto resultante con agua y se purifica con el método de cromatografía en columna ultrarrápida obteniendo el compuesto intermedio 2-(3-halo-4(metilsulfonilamino)fenil)propionato de etilo (1-26 a 1-37) mediante un proceso de sulfonación; en una 4ª etapa, se hace reaccionar el compuesto de propionato (1-26 a 1-37), disuelto en una mezcla de disolventes mezclada con agua y THF, con un hidróxido metálico tal como hidróxido de litio, gota a gota con agitación y se acidifica con una disolución ácida tal como una disolución de HCl 1 N obteniendo una fase orgánica. Se extrae la fase orgánica y se seca produciendo el compuesto de ácido carboxílico (1-38 a 1-50) mediante un proceso de hidrólisis, en una 5ª etapa, se añade gota a gota el 2-[3-halo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionato a una disolución de EDC que contiene un compuesto de amina tal como 4-t-butilbencilamina a una temperatura que oscila desde 0ºC hasta temperatura ambiente, se agita, se filtra, se concentra y se purifica además el residuo resultante con el método de cromatografía en columna ultrarrápida obteniendo el producto final propuesto, compuesto N-(4-t-butilbencil)-2-[2 o

3 sustituido-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-51 a 1-67), un derivado representado por la fórmula general (II) que tiene un grupo B (I-2), mediante el acoplamiento de ácido con el grupo amina.

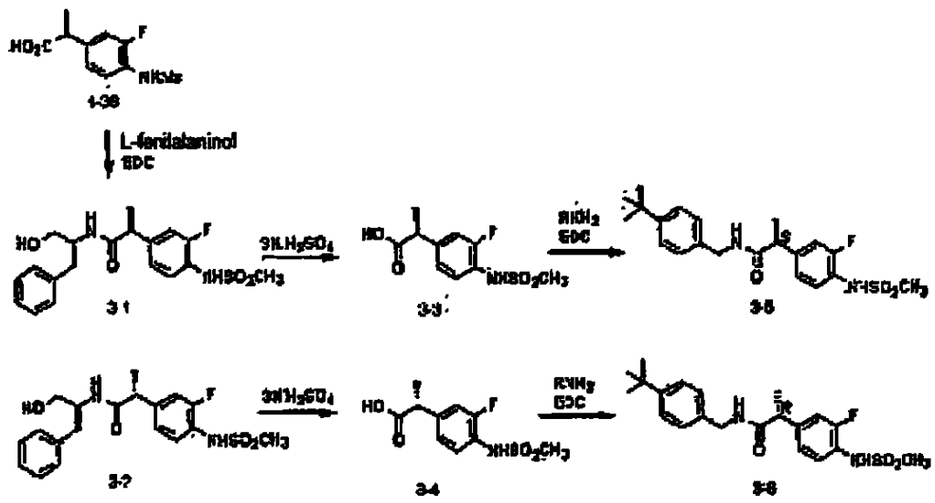
Esquema 2



Tal como se representa en el esquema 2 anterior, el compuesto representado por la fórmula general (II) que tiene un grupo A (NHCO), R_5 (metilo) y R_6 (H) puede prepararse mediante el siguiente procedimiento se acopla ácido 2-(4-nitrofenil)propiónico convencionalmente disponible con una amina (RNH_2) para producir una amida (2-1 a 2-3) y se reduce la amida para producir un compuesto de amina (2-4 a 2-6). Finalmente, se somete la amina a metilsulfonación obteniendo el producto final (2-7 a 2-9).

El compuesto representado por la fórmula general (II) puede comprender diversos isómeros ópticos, por ejemplo, enantiómero, estereoisómero, diastereoisómero, etc , según el resto B que contiene un carbono quiral, y los diversos isómeros pueden sintetizarse y aislarse mediante el procedimiento explicado mediante los siguientes esquemas 3 y 4

Esquema 3



Tal como se representa en el esquema 3 anterior, se hace reaccionar el ácido carboxílico (1-19) obtenido en el esquema 1 con L-fenilalaninol en presencia de EDC produciendo la amida (3-1) Se hidroliza la amida con un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico obteniendo isómero de forma R (3-3) o forma S (3-4) específico y además se hace reaccionar con amina produciendo enantiómeros de forma R (3-5) o forma S (3-6) ópticamente activos representados por la fórmula general (II) que tienen el resto B (I-1)

Esquema 4

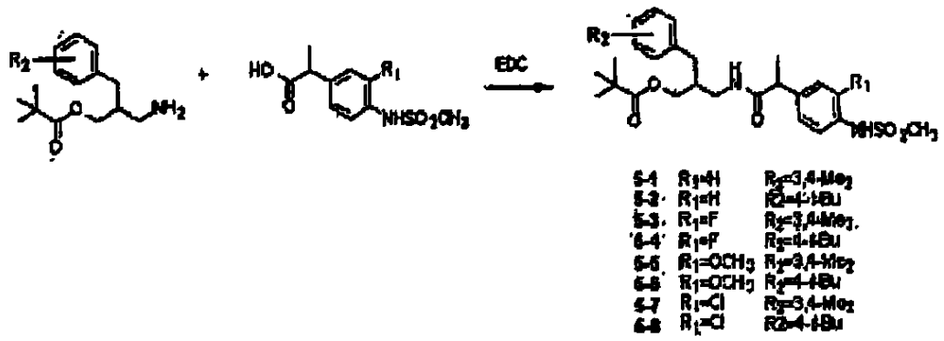


1-38 R=F
1-39 R=Cl
1-40 R=Br

4-1-28

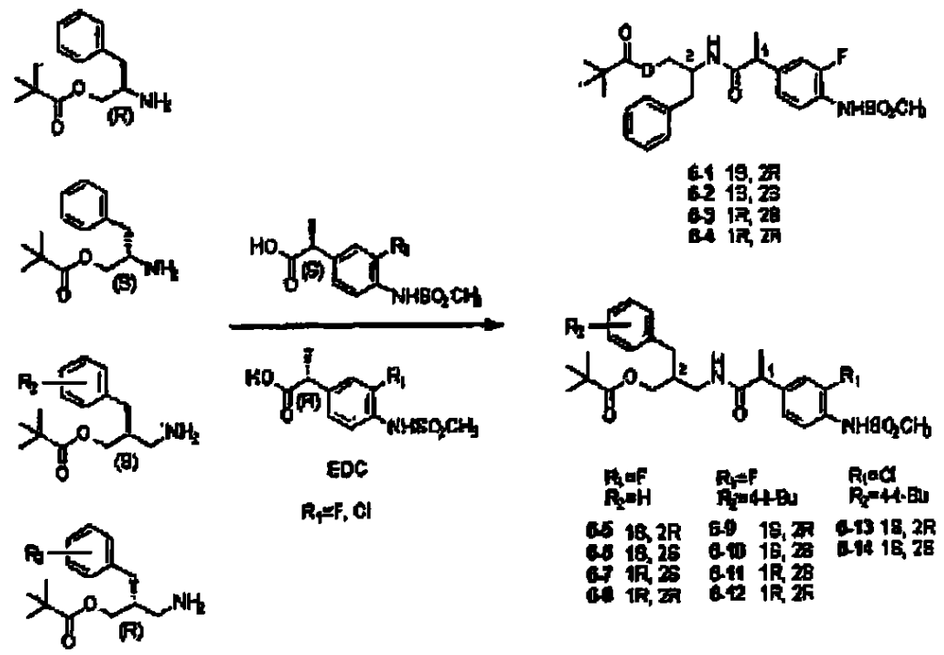
Tal como se representa en el esquema 4 anterior, se hace reaccionar el ácido carboxílico (1-38 a 1-40) obtenido en el esquema 1 con una amina que tiene sustituyentes B apropiados en presencia de EDC para producir el compuesto de amida propuesto representado por la fórmula general (II) que tiene el resto B (I-2)

Esquema 5



Tal como se representa en el esquema 5 anterior, se hace reaccionar el ácido carboxílico obtenido en el esquema 1 con una amina que tiene sustituyentes B apropiados en presencia de EDC para producir el compuesto de amida propuesto representado por la fórmula general (II) que tiene el resto B (I-2)

Esquema 6



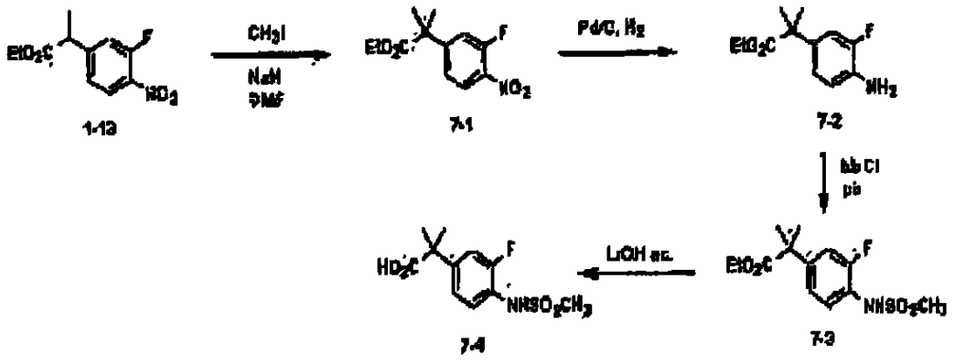
Tal como se representa en el esquema 6 anterior, se hace reaccionar el ácido carboxílico obtenido en el esquema 1 con una amina que tiene sustituyentes B apropiados en presencia de EDC para producir el compuesto de amida ópticamente

activo propuesto representado por la fórmula general (II) que tiene el resto B (I-2) que contiene un carbono quiral.

Se hace reaccionar el resto B-NH_2 (I-2) que tiene enantiómeros de forma (R) o forma (S) debido al carbono quiral situado en la posición 2 con la forma (R) o la forma (S) del ácido carboxílico obtenido en el esquema 1 para producir diversos estereoisómeros ópticamente activos, es decir, (1S, 2R), (1S, 2S), (1R, 2R) y (1R, 2S)

El compuesto que tiene un grupo alquilo inferior en R_5 y R_6 puede prepararse mediante los siguientes procedimientos mostrados en el esquema 7 y el esquema 8

Esquema 7

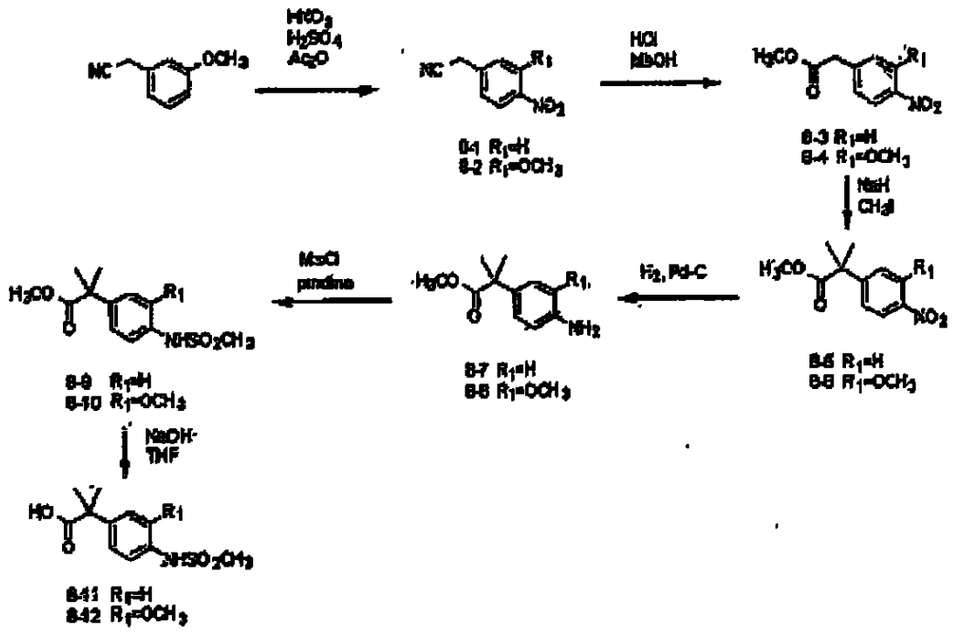


Por ejemplo, tal como se representa en el esquema 7 anterior, el compuesto que tiene un átomo de halógeno en cualquiera de R_1 y R_4 puede prepararse tal como sigue:

Se hace reaccionar el éster (1-13) con un agente de alquilación apropiado, es decir, yoduro de metilo, en presencia de DMF y metal hidrogenado tal como NaH obteniendo el compuesto de dimetilo (7-1), y además se llevan a cabo reacciones similares a las etapas que van desde la 2ª etapa hasta la 4ª etapa en el esquema 1 para producir el compuesto representado por la fórmula general (II) que tiene un grupo dimetilo (7-4).

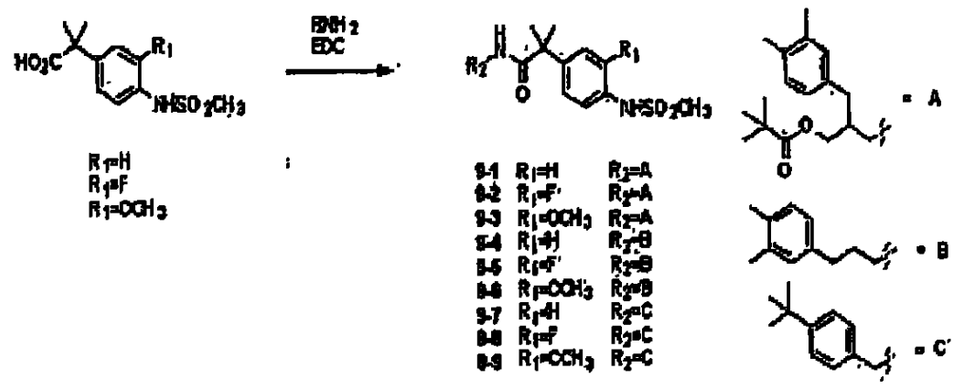
78
79

Esquema 8



Por ejemplo, el compuesto que tiene un grupo alcoxilo inferior o átomo de hidrógeno en cualquiera de R_1 y R_4 y grupos metilo tanto en R_5 como en R_6 puede prepararse mediante el procedimiento representado en el esquema 8 anterior

Esquema 9

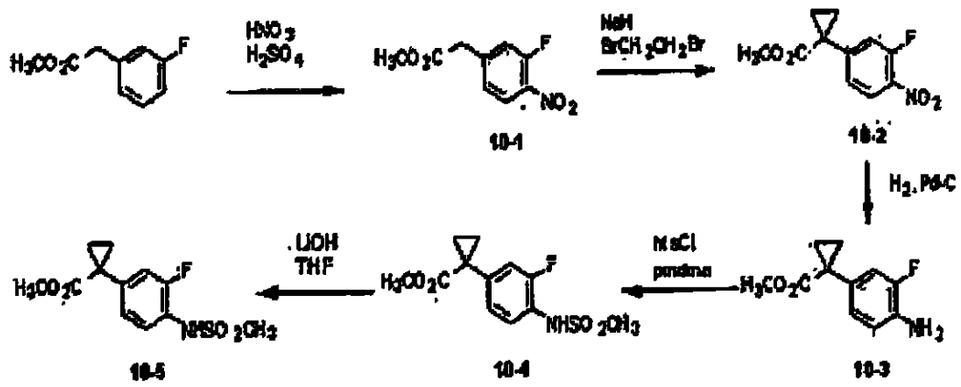


Por ejemplo, el compuesto que tiene un grupo NHCO en el resto A y grupos metilo tanto en R_5 como en R_6 puede prepararse mediante el procedimiento representado en el esquema 9 anterior

Tal como se representa en el esquema 9 anterior, se hace reaccionar el ácido carboxílico (8-11, 7-4, 8-12) con una amina que tiene sustituyentes B apropiados en

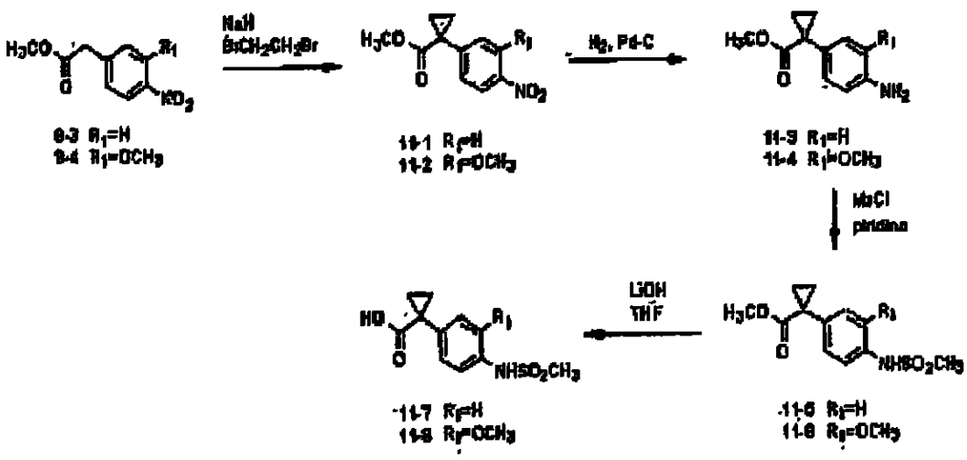
presencia de EDC para producir el compuesto propuesto representado por la fórmula general (II) que tiene un grupo NHCO en el resto B

Esquema 10



El compuesto representado por la fórmula general (II) que tiene un cicloalcano en R_5 y R_6 y átomos de halógeno en cualquiera de R_1 y R_4 puede prepararse mediante el procedimiento representado en el esquema 10.

Esquema 11



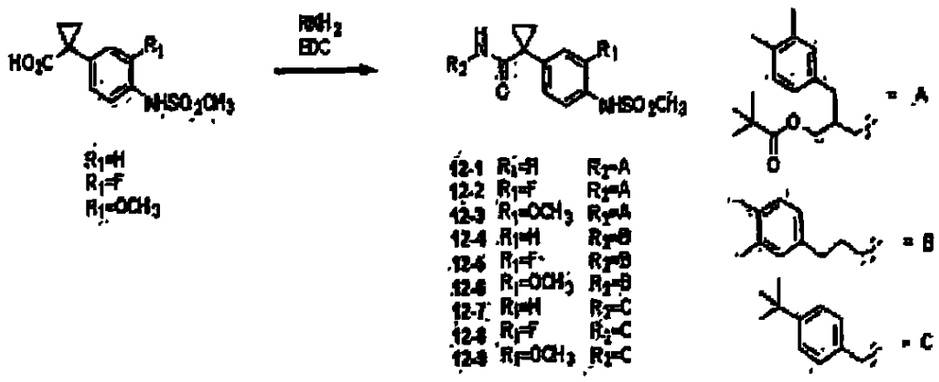
El compuesto representado por la fórmula general (II) que tiene un cicloalcano en R_5 y R_6 y un grupo metoxilo en cualquiera de R_1 y R_4 puede prepararse mediante el procedimiento representado en el esquema 11.

Por ejemplo, se hace reaccionar el éster (8-3, 8-4) con un reactivo de dihaloalcano, tal como 1,2-dibromometano, en presencia de un hidruro metálico, tal como NaH, para producir compuestos intermedios de cicloalquilo (11-2, 11-2) y se

80
79

llevan a cabo etapas en serie que comprenden reacciones de reducción, mesilación y alquilación para obtener el producto de ácido carboxílico final (11-7, 11-8)

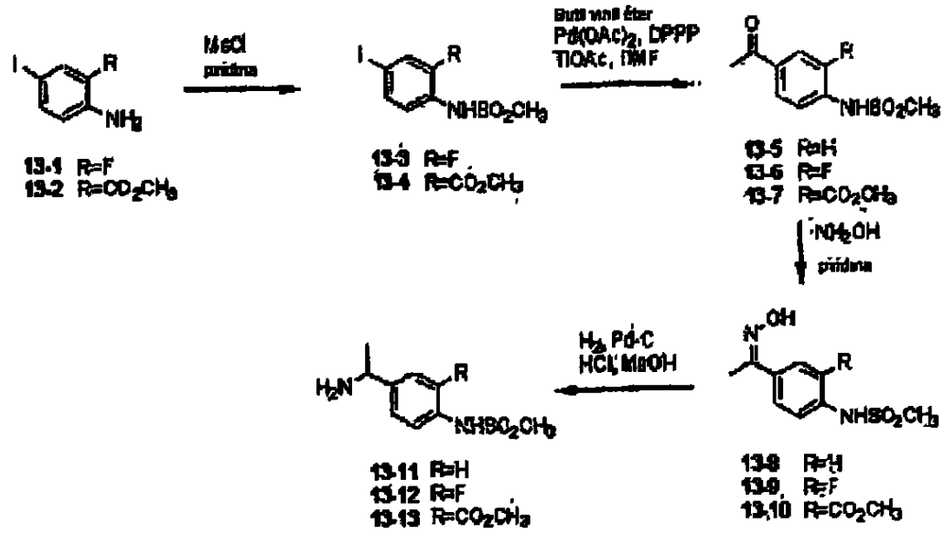
Esquema 12



Tal como se representa en el esquema 12, se hace reaccionar el producto de ácido carboxílico (11-7, 11-8) con una amina que un tiene resto B apropiado en presencia de EDC para obtener el compuesto final representado por la fórmula general (II) que tiene un grupo cicloalquilo en R_5 y R_6.

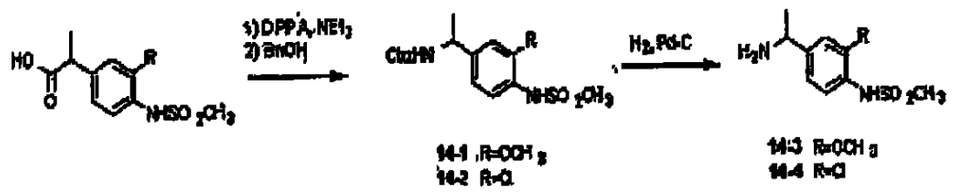
El compuesto representado por la fórmula general (III) y la fórmula general (IV) que tiene un grupo metilo e hidrógeno en R_5 y R_6 puede prepararse mediante el procedimiento representado en los esquemas 13 a 15

Esquema 13



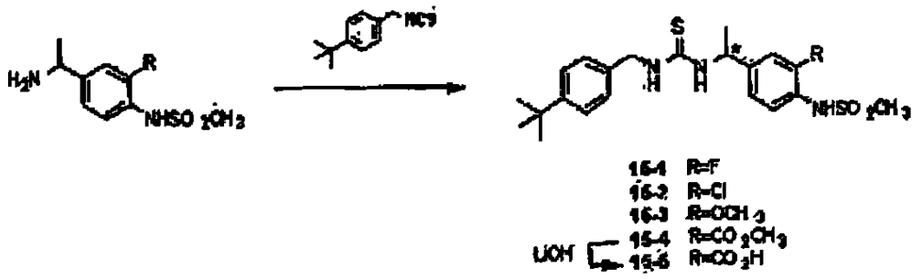
Tal como se representa en el esquema 13 anterior, la reacción consiste en cuatro etapas tal como sigue en una 1ª etapa, se hace reaccionar el compuesto de 4-yodoamina (13-1 a 13-2) disuelto en piridina con un agente de sulfonación, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, con agitación. Se extrae la fase de disolvente orgánico resultante, se seca, se concentra a vacío y además se purifica el residuo con el método de cromatografía en columna ultrarrápida obteniendo un compuesto de sulfonilamina (13-3 a 13-4) mediante transformación de amina a grupo sulfonilo; en una 2ª etapa, se hace reaccionar el compuesto de sulfonilamina (13-3 a 13-4) disuelto en DMF con un acetato metálico, preferiblemente acetato de Pd (II) o acetato de Tl (I), en presencia de DPPP (1,3-bisdifenilfosfinopropano) y butil vinil éter a una temperatura que oscila desde 60 hasta 110°C durante un periodo que oscila desde 5 hasta 24 horas y se enfría la mezcla de reacción a una temperatura que oscila desde 0°C hasta temperatura ambiente Se añade a la misma una disolución ácida tal como HCl al 10% y se agita Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lava con una disolución de cloruro de amonio, se concentra a vacío y se purifica con el método de cromatografía en columna ultrarrápida obteniendo un compuesto de cetona (13-5 a 13-7); en una 3ª etapa, se disuelven el compuesto de cetona y una sal de haluro ácido en piridina y se calientan a una temperatura que oscila desde 40 hasta 90°C, preferiblemente 70°C, durante un periodo que oscila desde 30 min hasta 5 horas Se enfría la mezcla de reacción, se diluye y se purifica la fase orgánica resultante con el método de cromatografía en columna ultrarrápida obteniendo derivados de oxima (13-8 a 13-10) mediante la sustitución de la cetona por un grupo oxima; en una 4ª etapa, se hidrogenan los derivados de oxima con un agente reductor, por ejemplo, Pd/C al 10% disuelto en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol Se filtra lo resultante y se purifica el filtrado con el método de cromatografía en columna ultrarrápida obteniendo un compuesto intermedio de amina (13-11 a 13-13) mediante la reducción del grupo nitro en grupo amina tal como puede observarse en el esquema 13

Esquema 14



El compuesto que tiene un grupo cloro o grupo metoxilo en cualquiera de R_1 a R_4 puede prepararse mediante el procedimiento representado en el esquema 14

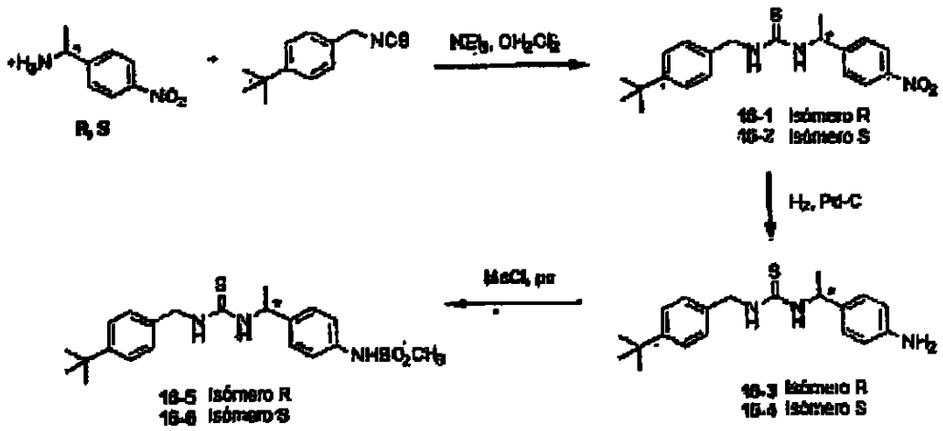
Esquema 15



El compuesto tiourea representado por la fórmula general (III) y el compuesto de urea de fórmula general (IV) pueden prepararse mediante el procedimiento representado en el esquema 15.

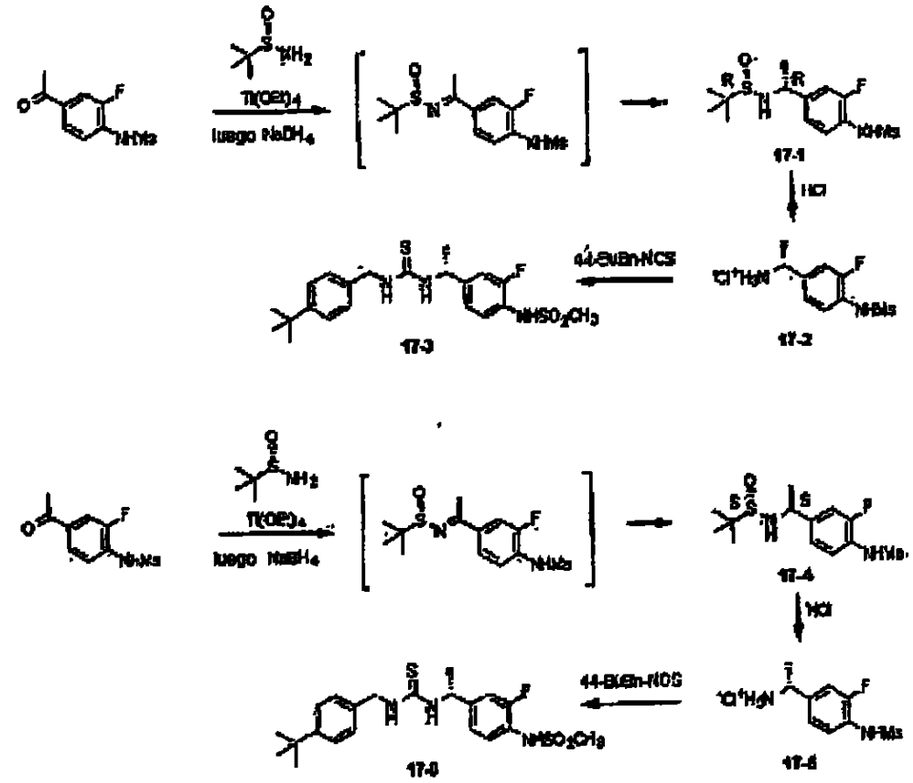
Tal como se representa en el esquema 15, el compuesto de amina obtenido en el esquema 14 y el compuesto de isotiocianato (B-NCS) o el compuesto de cianato (B-NCO) que tienen un resto B apropiado se disuelven en DMF y se agita a una temperatura que oscila desde 0°C hasta temperatura ambiente, durante un periodo que oscila desde 30 min hasta 4 horas, preferiblemente 2 horas Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae la fase de disolvente orgánico, se seca, se concentra a vacío y se purifica con el método de cromatografía en columna ultrarrápida obteniendo el compuesto tiourea o compuestos urea propuestos (15-1 a 15-5, 18-1 a 18-6, 19-5 a 19-12, 23-1 a 23-2) mediante la reacción de acoplamiento.

Esquema 16



Los estereoisómeros del compuesto representado por la fórmula general (III) y la fórmula general (IV) que tienen átomos de hidrógeno en todos R_1 a R_4 pueden prepararse mediante el procedimiento representado en el esquema 16

Esquema 17

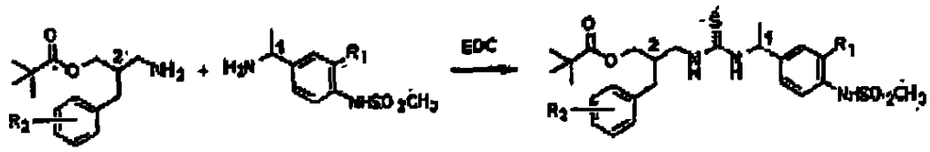


Los estereoisómeros del compuesto representado por la fórmula general (III) y la fórmula general (IV) que tienen átomo de halógeno en cualquiera de R_1 a R_4 pueden prepararse mediante el procedimiento representado en los esquemas 17 y 18

Tal como se representa en el esquema 17 anterior, se acopla 3'-fluoro-4(metilsulfonilamino)acetofenona con sulfonamina ópticamente activa de forma R o forma S respectivamente y se reduce con un agente reductor, tal como NaBH4, para sintetizar los isómeros de sulfonamina de forma R o forma S (17-1 y 17-4) respectivamente. Además estos isómeros de amina se hidrolizan en condiciones ácidas obteniendo la amina ópticamente activa (17-2, 17-5).

Se lleva a cabo un procedimiento similar al método en el esquema 13 para obtener la (R) o (S)-tiourea representada por la fórmula general (III) o la urea representada por la fórmula general (IV) ópticamente activas (17-3 y 17-6)

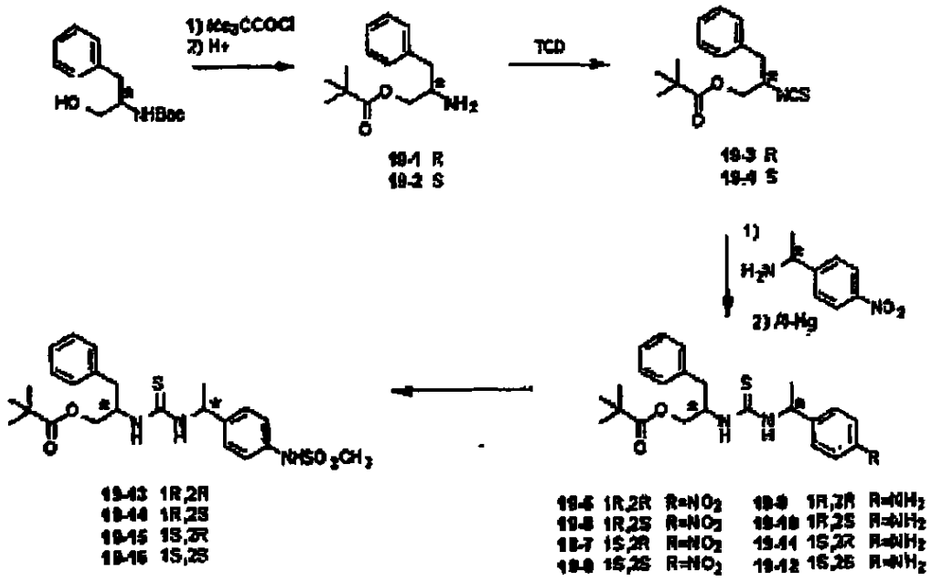
Esquema 18



18-1	1R,2R	R_1=H	R_2=H
18-2	1R,2S	R_1=H	R_2=H
18-3	1S,2R	R_1=H	R_2=H
18-4	1S,2S	R_1=H	R_2=H
18-5	mezcla	R_1=H	R_2=3,4-Me_2
18-6	1R	R_1=H	R_2=3,4-Me_2
18-7	1R,2R	R_1=H	R_2=3,4-Me_2
18-8	1R,2S	R_1=H	R_2=3,4-Me_2
18-9	mezcla	R_1=H	R_2=4-t-Bu
18-10	1R	R_1=H	R_2=4-t-Bu
18-11	1R,2R	R_1=H	R_2=4-t-Bu
18-12	1R,2S	R_1=H	R_2=4-t-Bu
18-13	mezcla	R_1=F	R_2=3,4-Me_2
18-14	mezcla	R_1=F	R_2=4-t-Bu

Tal como se representa en el esquema 18, se hace reaccionar la amina con bencilamina en presencia de EDC para obtener el compuesto tiourea final representado por la fórmula (II) que tiene un grupo (I-2) en el resto B

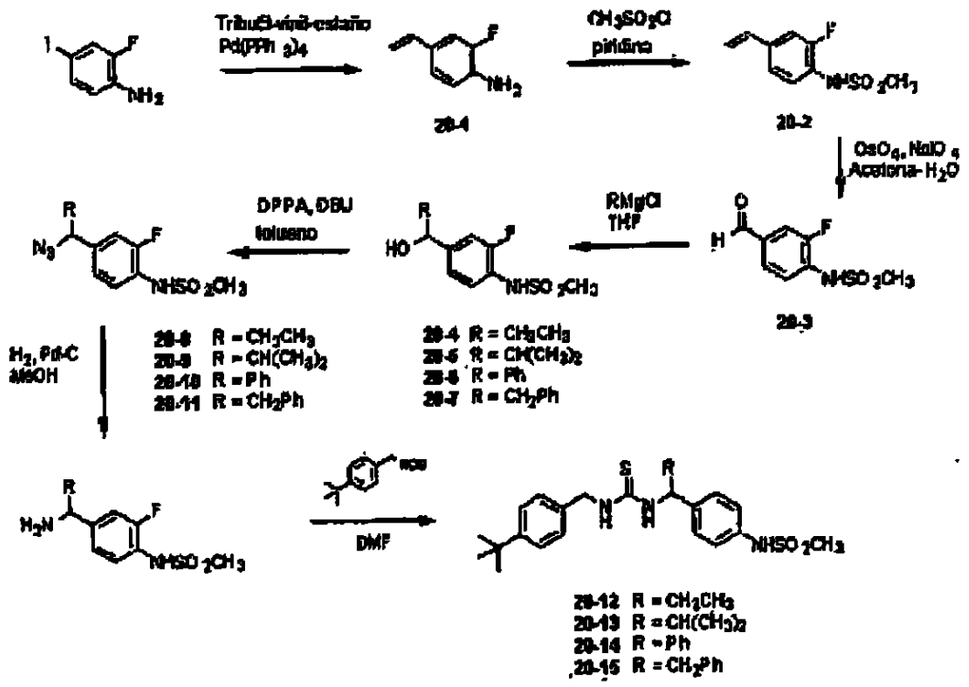
Esquema 19



Tal como se representa en el esquema 19 anterior, se hace reaccionar el alcohol con haluro de pivaloílo, por ejemplo, cloruro de pivaloílo (Me_3CCOCl), en condiciones ácidas obteniendo la amina (19-1 y 19-2). Además se hace reaccionar la amina con 1,1-tiocarbonildiimidazol (TCD) en presencia de disolvente de DMF produciendo el isotiocianato (19-3, 19-4) Se hace reaccionar el isocianato con (R) o (S)-alfa-metil-4-nitrobencilamina HCl en presencia de una base, por ejemplo, TEA, se reduce con un agente reductor, por ejemplo, Al-Hg, y se somete a mesilación obteniendo la (1S, 2R), (1S, 2S), (1R, 2R) y (1R, 2S)-tiourea representada por la fórmula general (III) o la urea representada por la fórmula general (IV) (19-3 a 19-16)

El compuesto intermedio de amina (13-11 a 13-13) puede prepararse mediante el procedimiento representado en el siguiente esquema 20

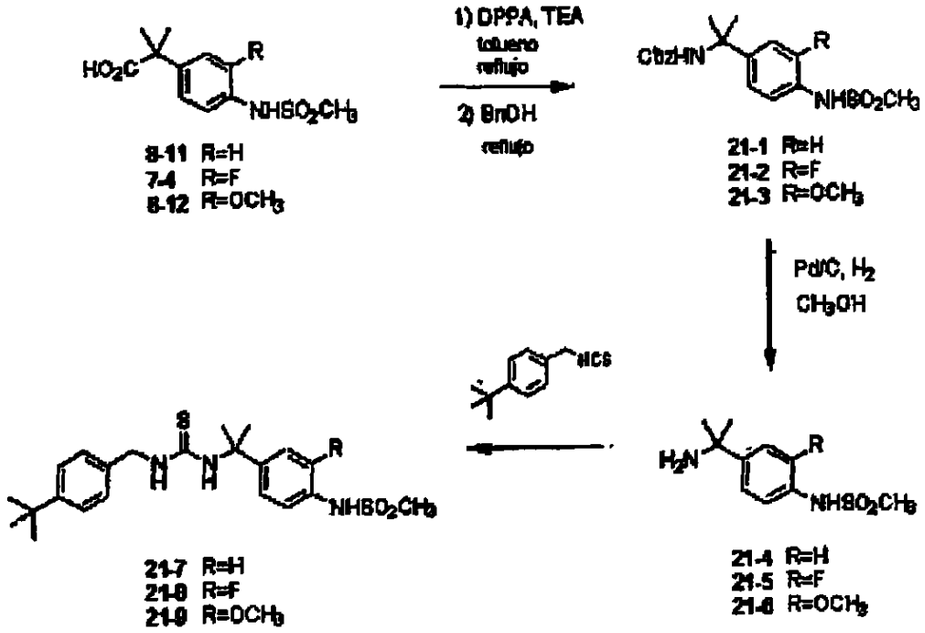
Esquema 20



Tal como se representa en el esquema 20, se hace reaccionar 2-fluoro-4-yodoanilina con tetrakis(trifenilfosfina)paladio y tributil-vinil-estaño en presencia de una cantidad catalítica de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol obteniendo 2-fluoro-4-vinilanilina (21-1) Se hace reaccionar el compuesto resultante con un agente de sulfonación tal como cloruro de metanosulfonilo en presencia de disolvente de piridina produciendo N-(2-fluoro-4-vinilfenil)metanosulfonamida (20-2) y se oxida con un agente oxidante, por ejemplo tetraóxido de osmio y peryodato de sodio, en presencia de un disolvente de mezcla de acetona-agua para dar el aldehído intermedio (20-3). Además se hace reaccionar el compuesto de aldehído con un reactivo de Grignard obteniendo el alcohol intermedio (2-4 a 20-7) y además se hace reaccionar con DPPA (difenilfosforilazida) y DBU (1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno) en presencia de disolvente de tolueno produciendo un compuesto de azida (20-8 a 20-11). Finalmente, se reduce la azida intermedia con un agente reductor tal como Pd/C produciendo el derivado de amina propuesto (13-11 a 13-13) selectivamente.

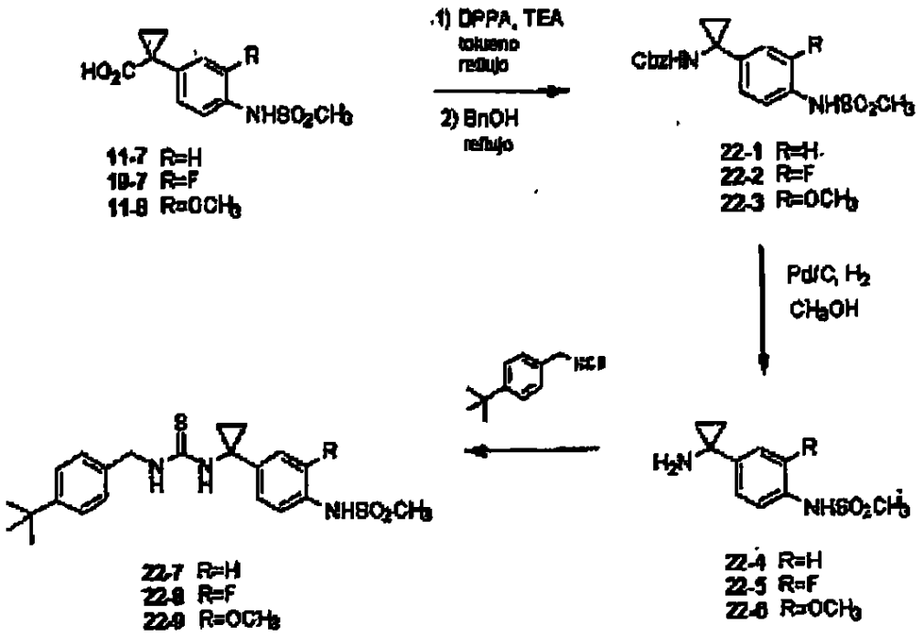
El compuesto de tiourea representado por la fórmula general (III) o el compuesto de urea representado por la fórmula general (IV) que tienen grupos metilo tanto en R_5 como en R_6 pueden prepararse mediante el procedimiento mostrado en el siguiente esquema 21

Esquema 21



Tal como se representa en el esquema 21, se hace reaccionar el compuesto de ácido carboxílico (8-11, 7-4, 8-12) con DPPA (difenilfosfonilazida) y un tamiz molecular en presencia de base tal como TEA y se añade disolvente orgánico y alcohol bencílico a la mezcla de reacción obteniendo un carbamato (21-1 a 21-3) mediante la reacción de Curtis Se somete el compuesto de carbamato a un proceso de reducción con un agente reductor tal como Pd/C en gas de H_2 obteniendo una amina intermedia (21-4 a 21-6) y además se somete a la reacción de acoplamiento mostrada en el esquema 15 obteniendo la amina propuesta, que se hace reaccionar con bencilamina en presencia de EDC obteniendo el compuesto de tiourea final representado por la fórmula general (III) o el compuesto de urea representado por la fórmula general (IV)

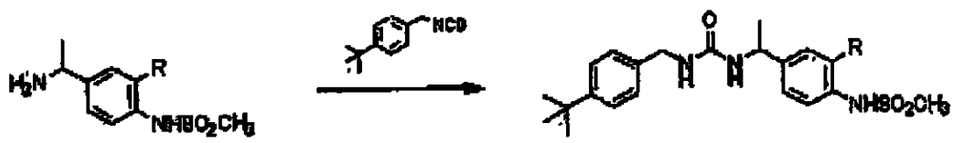
Esquema 22



El compuesto tiourea representado por la fórmula general (III) o el compuesto de urea representado por la fórmula general (IV) que tienen un grupo ciclopropilo en R_5 y R_6 pueden prepararse mediante el procedimiento mostrado en el esquema 22

Tal como se representa en el esquema 22, se hace reaccionar el compuesto de ácido carboxílico (8-11, 7-4, 8-12) con DPPA (difenilfosforilazida) y un tamiz molecular en presencia de base tal como TEA y se añade disolvente orgánico y alcohol bencílico a la mezcla de reacción obteniendo un carbamato (22-1 a 22-3) mediante la reacción de Curtis Se somete el compuesto de carbamato a un proceso de reducción con un agente reductor tal como Pd/C en gas de H_2 obteniendo una amina intermedia (22-4 a 22-6) y además se somete a la reacción de acoplamiento mostrada en el esquema 15 obteniendo la amina propuesta, que se hace reaccionar con bencilamina en presencia de EDC obteniendo el compuesto de tiourea final representado por la fórmula general (III) o el compuesto de urea representado por la fórmula general (IV)

Esquema 23



23-11 R=H
23-12 R=F

23-1 R=H
23-2 R=F

El compuesto urea representado por la fórmula general (IV) que tiene metilo o hidrógeno en R_5 y R_6 puede prepararse mediante el procedimiento mostrado en el esquema 23.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) a (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo para un antagonista del receptor vanilloide

El compuesto de fórmula (I) a (V) según la presente invención tiene potente actividad analgésica y antiinflamatoria, y la composición farmacéutica de la presente invención puede emplearse, por tanto, para aliviar o calmar dolores agudos, crónicos o inflamatorios o para suprimir la inflamación y para tratar la incontinencia urinaria urgente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmula (I) a (V) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para prevenir y tratar enfermedades con dolor o enfermedades inflamatorias

Las enfermedades con dolor y enfermedades inflamatorias comprenden al menos una seleccionada del grupo que consiste en dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor posoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, neurodegeneración, trastorno neurótico de la piel, accidente cerebrovascular, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, síndrome del intestino irritable, un trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, irritación de la piel, ojos o membrana mucosa, fiebre, úlcera gastroduodenal, enfermedad inflamatoria del intestino y similares

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmula (I) a (V) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para prevenir y tratar incontinencia urinaria urgente

La composición farmacéutica de la presente invención comprende los compuestos de la invención en una cantidad de entre el 0,0001 y el 10% en peso, prefenblemente del 0,0001 al 1% en peso, basado en el peso total de la composición.

La presente invención también proporciona un uso un de compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de fórmula (I) a (V) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como antagonistas de los receptores vanilloides.

Según otro aspecto de la presente invención, también se proporciona un uso del compuesto (I) a (V) para la fabricación de medicamentos empleados para aliviar o tratar el dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor posoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, neurodegeneración, trastorno neurótico de la piel, accidente cerebrovascular, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, síndrome del intestino irritable, un trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, irritación de la piel, ojos o membrana mucosa, fiebre, úlcera gastroduodenal, enfermedad inflamatoria del intestino o incontinencia urinaria urgente.

El compuesto de fórmula (I) a (V) según la presente invención puede disponerse como una composición farmacéutica que comprende vehículos, adyuvantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden disolverse en aceites, propilenglicol u otros disolventes, que se utilizan comúnmente para producir una inyección Ejemplos adecuados de vehículos incluyen solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceites vegetales, miristato de isopropilo, etc., pero sin limitarse a ellos. Para la administración tópica, los compuestos de la presente invención pueden formularse en forma de pomadas y cremas

Según otro aspecto de la presente invención, también se proporciona un método para aliviar o tratar el dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor posoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, neurodegeneración, trastorno neurótico de la piel, accidente cerebrovascular, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, síndrome del intestino irritable, un trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, irritación de la piel, ojos o membrana mucosa, fiebre, úlcera gastroduodenal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad inflamatoria o incontinencia urinaria urgente, en el que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente

efectiva del compuesto de fórmula (I) a (V) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

A continuación en el presente documento, los siguientes métodos y excipientes de formulación son meramente a modo de ejemplo y no limitan de ningún modo la invención.

Los compuestos de la presente invención en formas farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, y también pueden utilizarse solos o en una asociación apropiada, así como en combinación con otros principios farmacéuticamente activos

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en preparaciones para inyecciones disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsificándolos en disolventes acuosos tales cono solución salina normal, dextrosa al 5%, o disolventes no acuosos tales como aceite vegetal, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol La formulación puede incluir aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes

La dosis deseable de los compuestos de la invención varía dependiendo de la condición y el peso del paciente, la gravedad, la forma farmacológica, la vía y periodo de administración, y puede elegirse por aquellos expertos en la técnica. Sin embargo, con el fin de obtener los efectos deseables, se recomienda generalmente administrar una cantidad que oscile entre 0,0001 – 100 mg/kg, preferiblemente 0,001 - 100 mg/kg de peso/día de los compuestos de la invención, de la presente invención La dosis puede administrarse de una vez o dividirse en varias veces al día En cuanto a la composición, los compuestos deben estar presentes entre el 0,0001 y el 10% en peso, prefenblemente del 0,0001 al 1% en peso, basado en el peso total de la composición

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un sujeto animal tal como mamíferos (rata, ratón, animales domésticos o ser humano) a través de varias vías Se contemplan todos los modos de administración, por ejemplo, la administración puede realizarse por vía oral, por vía rectal, o mediante inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural o intracerebroventricular.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un uso del compuesto anteriormente mencionado de la presente invención para la preparación de un agente terapéutico para la prevención y el tratamiento de una enfermedad de dolor o una

enfermedad inflamatoria que muestra actividad antagonista del receptor vanilloide en el ser humano o un mamífero.

Adicionalmente, es un objeto de la presente invención proporcionar un método para de tratamiento o prevención de una enfermedad de dolor y una enfermedad inflamatoria que muestra actividad antagonista del receptor vanilloide en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz del compuesto mencionado anteriormente de la presente invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

Resultará claro a aquellos expertos en la técnica que pueden realizarse diversas modificaciones y variaciones en las composiciones, uso y preparaciones de la presente invención sin apartarse del espíritu o alcance de la invención.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se explica de manera más específica mediante los siguientes ejemplos Sin embargo, debe entenderse que la presente invención no se limita a estos ejemplos de ninguna manera.

EJEMPLOS

Ejemplo 1· Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-51, KMJ-372)

Etapa 1-1. Preparación de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)propionato de etilo (1-1, SU-654)

A una disolución de *t*-butóxido de potasio (20 mmol) en DMF (20 ml) en agitación se le añadió una mezcla de 2-fluoronitrobenceno (10 mmol) y 2-cloropropionato de etilo (10 mmol) a 0°C gota a gota Después de agitarla durante 10 min a 0°C, se extinguió la mezcla mediante una disolución de HCl 1 N, se diluyó con agua y se extrajo con dietil éter varias veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc hexanos (1·10) como eluyente dando 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)propionato de etilo (1-1, SU-654).

Rendimiento del 68%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,02 (dd, 1 H, *J* = 7,8, 8,0 Hz), 7,2-7,3 (m, 2 H), 4,14 (m, 2 H), 3,78 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,22 (t, 3 H, *J* = 7, 08 Hz)

Etapa 1-2 Preparación de 2-(4-amino-3-fluorofenil)propionato de etilo (1-13, SU-656)

Se hidrogenó una suspensión de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)propionato (1-1, 5 mmol) y Pd-C al 10% (500 mg) en EtOH (30 ml) con un globo de hidrógeno durante 1 h y se filtró a través de Celite Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc hexanos (1 4) como eluyente dando el compuesto 2-(4-amino-3-fluorofenil)propionato (1-13, SU-656)

Rendimiento del 94%, aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 6.96 (dd,1 H, *J* = 1,7 Hz), 6,87 (dd, 1 H, *J* = 1,7, 8,3 Hz), 6,71 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 11,9 Hz), 4,11 (m, 2 H), 3,58 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,45 (s a, 2 H), 1,43 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,20 (t, 3 H, *J* = 7, 05 Hz)

Etapa 1-3. Preparación del compuesto 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionato de etilo (1-26, SU-658)

Se disolvió una disolución de 2-(4-amino-3-fluorofenil)propionato (1-13, 4 mM) y piridina (10 ml) con cloruro de metanosulfonilo (6 mM) y se agitó a 0°C durante 10 minutos Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H_2O y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (1:2) como eluyente dando el compuesto 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionato de etilo (1-26, SU-658)

Rendimiento del 91%, sólido blanco, pf = 81°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,0-7,1 (m, 2 H), 6,55 (s a, 1 H), 4,12 (m, 2 H), 3,68 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,48 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,22 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz).

Etapa 1-4 Preparación del compuesto ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38, SU-660)

Se trató una disolución de 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionato de etilo (1-26, 2 mmol) en H_2O y THF (1:2, 30 ml) con hidróxido de litio (6 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente Se diluyó la mezcla con H_2O y CH_2Cl_2, se acidificó mediante una disolución de HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 varias veces Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. Se cristalizó el residuo mediante dietil éter y *N*-hexano dando el compuesto ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38, SU-660)

Rendimiento del 97%, sólido blanco, pf = 120°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8,04 Hz), 7,1-7,15 (m, 2 H), 6,60 (s a, 1 H), 3,73 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,03 (s, 3 H), 1,51 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz).

Etapa 1-5 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-51, KMJ-372)

Una mezcla consistente en ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38, 10 mmol), 4-*t*-butilbencilamina (12 mmol) y EDC (12 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc hexanos como eluyente obteniendo *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-51, KMJ-372) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 78%, sólido blanco, pf = 52-54°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,32 (d a, 2 H), 7,1-7,2 (m, 4 H), 6,73 (s a, 1 H), 5,83 (t a, 1 H), 4,36 (ddd de AB, 2 H), 3,52 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,00 (s, 3 H), 1,50 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 9 H).

EM (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Ejemplo 2 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-52 KMJ-470)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-cloronitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 68%, sólido blanco, pf = 126-129 °C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,60 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,43 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 7,34 (d a, 2 H,), 7,24 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2 Hz), 7,14 (d a, 2 H), 6,75 (s a, 1 H), 5,68 (t a, 1 H), 4,38 (ddd de AB, 2 H), 3,50 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 423 (MH^+)

Ejemplo 3. Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-53 SH-173)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-bromonitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 76%, sólido blanco, pf = 66-67°C

95 a4

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,55-7,6 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz), 7,27 (dd, 1 H, *J* = 1,8, 8,6 Hz), 7,12 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz), 6,80 (s a, 1 H), 5,91 (t a, 1 H), 4,36 (ddd de AB, 2 H), 3,50 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 2,98 (s, 3 H), 1,50 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 467 (MH^+)

Ejemplo 4. Preparación de *N*-(4-*terc*-Butilbencil)-2-[3-yodo-4(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-54 SH-168)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-yodonitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-yodo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 75%, sólido blanco, pf = 71°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,80 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 7,59 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,3-7,37 (m, 3 H), 7,13 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz), 6,60 (s a, 1 H), 5,67 (t a, 1 H), 4,39 (ddd de AB, 2 H), 3,48 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 515 (MH^+)

Ejemplo 5 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3,5-difluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-55 SH-285)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2,6-difluoronitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3,5-difluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 70%, sólido blanco, pf = 80-81°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,35 (dt, 2 H), 7,15 (d a, 2 H), 6,99 (dt, 2 H), 6,16 (s a, 1 H), 5,76 (t a, 1 H), 4,38 (ddd de AB, 2 H), 4,12 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,50 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 425 (MH^+)

Ejemplo 6 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-ciano-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-56 SH-219)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-cianonitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-ciano-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 30%, sólido blanco, pf =102-105°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,67 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,63 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz), 7,58 (dd, 1 H), 7,35 (d a, 2 H), 7,15 (d a, 2 H), 5,73 (t a, 1 H), 4,38 (ddd de AB, 2 H), 3,51 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,11 (s, 3 H), 1,53 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,31 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 414 (MH^+)

Ejemplo 7: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(*t*-butoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-57 KMJ-806)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-*terc*-butoxicarbonil-nitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(*t*-butoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 53%, sólido blanco, pf = 75-77°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,90 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,67 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,50 (dd, 1 H, *J* = 8,6, 2,2 Hz), 7,33 (d a, 2 H), 7,13 (d a, 2 H), 5,74 (t a, 1 H), 4,38 (ddd de AB, 2 H), 3,55 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,04 (s, 3 H), 1,60 (s, 9 H), 1,53 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 489 (MH^+)

Ejemplo 8 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-carboxil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-58 KMJ-788)

El compuesto 1-58 se preparó a partir de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(*t*-butoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-57) mediante hidrólisis de ácido de trifluoruro

Rendimiento del 74%, sólido blanco, pf =180-183°C

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 8,45 (t a, 1 H), 8,12 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,64 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,56 (dd, 1 H, *J* = 8,6, 2,2 Hz), 7,30 (d a, 2 H), 7,11 (d a, 2 H), 4,29 (s a, 2 H), 3,69 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,04 (s, 3 H), 1,46 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,27 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 433 (MH^+)

Ejemplo 9 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(metoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-59 KMJ-838)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-metoxicarbonil-nitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3(metoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-59) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 79%, sólido blanco, pf =142-144°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,70 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,51 (dd, 1 H, *J* = 8,6, 2,2 Hz), 7,33 (d a, 2 H), 7,13 (d a, 2 H), 5,69 (t a, 1 H), 4,38

(ddd de AB, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,53 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,05 (s, 3 H), 1,54 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 447 (MH^+)

Ejemplo 10: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(bencilamino)carbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-60, J-836)

Se preparó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(bencilamino)carbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-60) a partir de 1-58 mediante acoplamiento de amina general con bencilamina.

Rendimiento del 88%, sólido blanco, pf = 79-81°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,65 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,61 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,3-7,38 (m, 8 H), 7,11 (d a, 2 H), 5,84 (t a, 1 H), 4,60 (d, 2 H, *J* = 6 Hz), 4,35 (ddd de AB, 2 H), 3,48 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 2,97 (s, 3 H), 1,50 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 522 (MH^+)

Ejemplo 11: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperidino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-61 YS-65)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-piperidinonitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperidino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 86%, sólido blanco, pf = 125°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,78 (s a, 1 H,), 7,45 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,31 (d a, 2 H), 7,15 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 7,10 (d a, 2 H), 7,05 (dd, 1 H, *J* = 8,4, 2 Hz), 5,59 (t a, 1 H), 4,38 (d de AB, 2 H, *J* = 5,7 Hz), 3,52 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,04 (s, 3 H), 2,75 (m, 4 H), 1,65-1,75 (m, 4 H), 1,6 (m, 2 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 472 (MH^+)

Ejemplo 12: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-morfolino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-62 YS-49)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-morfolino-nitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-morfolino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 84%, sólido blanco, pf = 78°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,69 (s a, 1 H), 7,46 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,32 (d a, 2 H), 7,18 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz), 7,08-7,15 (m, 3 H), 5,63 (t a, 1 H), 4,38 (d de AB, 2 H, *J* = 5,5 Hz),

3,85 (m, 4 H), 3,52 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,08 (s, 3 H), 2,84 (m, 4 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 474 (MH^+)

Ejemplo 13 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(N-boc)piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-63 YS-76)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-(NBoc)piperazina-nitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(Nboc)piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 88%, sólido blanco, pf =103°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,66 (s a, 1 H), 7,46 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,32 (d a, 2 H), 7,15 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz), 7,08-7,13 (m, 3 H), 5,60 (t a, 1 H), 4,38 (ddd de AB, 2 H), 3,58 (m, 4 H), 3,49 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,08 (s, 3 H), 2,79 (m, 4 H), 1,55 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,49 (s, 9 H), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 573 (MH^+)

Ejemplo 14 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-64 YS-79)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 2-piperazino-nitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 96%, sólido blanco, pf = 92°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,32 (d a, 2 H), 7,18 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz), 7,08-7,13 (m, 3 H), 5,60 (t a, 1 H), 4,38 (d de AB, 2 H, *J* = 5 Hz), 3,52 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,06 (s, 3 H), 3,03 (m, 4 H), 2,80 (m, 4 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 9H)

EM (FAB) *m/z* 473 (MH^+)

Ejemplo 15: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-65, CHK 717)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de ácido 2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 83%, sólido blanco, pf = 74-76°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,1-7,5 (m, 5 H), 6,85-6,9 (m, 2 H), 6,75 (s a, 1 H), 5,75 (t a, 1 H), 4,39 (ddd de AB, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,54 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 2,94 (s, 3 H), 1,53 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,31 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Ejemplo 16 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-66 KMJ-708)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 3-fluoronitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 63%, sólido blanco, pf = 111-113°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,3-7,38 (m, 3 H), 7,28 (s a, 1 H), 7,15 (d a, 2 H), 7,02 (dd, 1 H, *J* = 11,4, 2,2 Hz), 6,87 (dd, 1 H, *J* = 8,4, 2,2 Hz), 5,88 (t a, 1 H), 4,41 (ddd de AB, 2 H), 3,84 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,00 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Ejemplo 17 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-67 KMJ-698)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1 excepto por el uso de 3-fluoronitrobenceno como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 46%, sólido blanco, pf = 134-136°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,44 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,34 (d a, 2 H), 7,29 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,15 (d a, 2 H), 7,07 (dd, 1 H, *J* = 8,4, 2,2 Hz), 5,88 (t a, 1 H), 4,40 (ddd de AB, 2 H), 3,84 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,00 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 423 (MH^+)

Ejemplo 18· Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-7, KMJ-750)

Etapa 18-1 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-(4-nitrofenil)propionamida (2-1, KMJ-738)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de 2-(4-nitrofenil)-propionamida como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-(4-nitrofenil)propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 84%, sólido blanco, pf = 146-148°C

100
99

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,16 (dt, 2 H), 7,49 (dt, 2 H), 7,32 (dt, 2 H), 7,10 (dt, 2 H), 5,86 (t a, 1 H), 4,37 (ddd, 2 H), 3,64 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 1,55 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 9 H)

Etapa 18-2. Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-(4-aminofenil)propionamida (2-4 KMJ-740)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-2 excepto por el uso de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-(4-nitrofenil)propionamida como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-(4-aminofenil)propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 95% rendimiento, aceite incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,31 (dt, 2 H), 7,05-7,1 (m, 4 H), 6,65 (dt, 2 H), 5,66 (t a, 1 H), 4,34 (ddd, 2 H), 3,66 (s a, 2 H), 3,49 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 1,51 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 9 H)

Etapa 18-3 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-7, KMJ-750)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-3 excepto por el uso de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-(4-aminofenil)propionamida como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 93%, sólido blanco, pf = 77-79°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,32 (dt, 2 H), 7,27 (dt, 2 H), 7,18 (dt, 2 H), 7,11 (dt, 2 H), 6,96 (s a, 1 H), 5,73 (t a, 1 H), 4,38 (ddd, 2 H), 3,55 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 2,98 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 9 H)

EM (EI) *m/z* 388 (M^+)

Ejemplo 19: Preparación de *N*-(4-clorobencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-8, YS-85)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 18 excepto por el uso de 4-clorobencilamina como material de partida, se sintetizó *N*-(4-clorobencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 94%, sólido blanco, pf = 164°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,24-7,32 (m, 4 H), 7,18 (dt, 2 H), 7,10 (dt, 2 H), 6,59 (s a, 1 H), 5,70 (t a, 1 H), 4,37 (ddd, 2 H), 3,56 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (s, 3 H), 1,53 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (EI) *m/z* 366 (M^+)

Ejemplo 20 Preparación de *N*-(3,4-diclorobencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-9, YS-97)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 18 excepto por el uso de 3,4-diclorobencilamina como material de partida, se sintetizó *N*-(3,4-diclorobencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 96%, sólido blanco, pf = 130°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,18-7,38 (m, 5 H), 7,01 (d, 1 H), 6,38 (s a, 1 H), 5,68 (t a, 1 H), 4,35 (d, 2 H, *J* = 5,8 Hz), 3,58 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,53 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (EI) *m/z* 400 (M^+)

Ejemplo 21: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-5, SU-834)

Etapa 21-1. *N*-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-(2S)-2-[3-fluoro-4(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-1, SU-632-H)

Una mezcla de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (100 mg, 0,234 mmol) y L-fenilalaninol (71 mg, 0,468 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) se sometió a reflujo durante 3 h y se concentró a vacío Se disolvió el residuo en MeOH (2 ml) y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc hexanos (2.1) hasta EtOAc:MeOH (20:1) como eluyente dando *N*-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil] propionamida

pf = 150-153°C, [α] = -20,36 (c 1,00, MeOH)

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 7,36 (t, 1 H, *J* = 8,5 Hz), 7,0-7,28 (m, 7 H), 4,07 (m, 1 H), 3,56 (q, 1 H, *J* = 7,3 Hz), 3,48 (dd, 2 H, *J* = 1,2, 5,1 Hz), 2,9-3,0 (m, 4 H), 2,71 (dd, 1 H, *J* = 9, 14 Hz), 1,27 (d, 3 H, *J* = 7,05 Hz)

Etapa 21-2 Ácido (2S)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (3-3, SU-668)

Una disolución de *N*-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (100 mg, 0,234 mmol) en H_2SO_4 3 N (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se calentó hasta 100°C durante 5 h y se enfnó a temperatura ambiente Se diluyó la disolución con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 varias veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a vacío dando ácido (2S)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico.

Rendimiento del 73%

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,1-7,2 (m, 2 H), 6,68 (s a, 1 H), 3,73 (q, 1 H, *J* = 7,3 Hz), 3,03 (s, 3 H), 1,51 (d, 3 H, *J* = 7,3 Hz)

[α] = +29,76 (c 1,00, $CHCl_3$)

Etapa 21-3. *N*-(4-*terc*-butilbencil)-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-5, SU-834)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido (2S)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 98%, sólido blanco, pf 52~54°C

[α] = -15,5 (c 0,5, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,33 (m, 2 H), 7,06-7,2 (m, 4 H), 6,58 (s a, 1 H), 5,73 (t a, 1 H), 4,38 (ddd de AB, 2 H, *J* = 5,5, 14,6 Hz), 3,52 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Ejemplo 22: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-6, SU-824)

Etapa 22-1. *N*-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-2, SU-832-L)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 10, se sintetizó *N*-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil] propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

pf = 164~166 °C, [α] = -25,48 (c 1,00, MeOH)

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 7,33 (t, 1 H, *J* = 8,5 Hz), 6,9-7,12 (m, 7 H), 4,12 (m, 1 H), 3,5-3,6 (m, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,88 (dd, 1 H, *J* = 5,1, 14 Hz), 2,71 (dd, 1 H, *J* = 9,3, 14 Hz), 1,36 (d, 3 H, *J* = 7,05 Hz)

Etapa 22-2 Ácido (2R)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (3-4, SU-732)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 10-2 excepto por el uso de ácido (2R)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico como material de partida, se sintetizó ácido (2R)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del 3-3

[α] = -29,25 (c 1,00, $CHCl_3$)

Etapa 22-3. *N*-(4-*terc*-butilbencil-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-6, SU-824)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 10-3, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 96%, sólido blanco, pf = 52~54°C

$[\alpha]$ = +18,4 (c 0,5, $CHCl_3$)

Los datos espectrales son idénticos a los del compuesto 3-5

EM (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Ejemplo 23 Preparación de *N*-(4-clorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-1, SH-291)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-39) con el compuesto 4-clorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(4-clorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 98%, sólido blanco, pf = 129-130°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,25-7,3 (m, 2 H), 7,06-7,2 (m, 4 H), 6,44 (s a, 1 H), 5,67 (t a, 1 H), 4,37 (ddd de AB, 2 H), 3,53 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,03 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 385 $[M-H]^+$

Ejemplo 24· Preparación de *N*-(4-clorobencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-2, SH-290)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-39) con el compuesto 4-clorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(4-clorobencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 98%, sólido blanco, pf = 134-135°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,61 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,41 (d, 1 H, *J* = 1,2 Hz), 7,2-7,3 (m, 3 H), 7,13 (d, 2 H), 6,73 (s a, 1 H), 5,68 (t a, 1 H), 4,38 (ddd de AB, 2 H), 3,52 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 402 (MH^+)

Ejemplo 25· Preparación de *N*-(4-clorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-3, SH-335)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-40) con el compuesto 4-

104
193

clorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(4-clorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 88%, sólido blanco, pf = 147°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,60 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,57 (d, 1 H, *J* = 1,2 Hz), 7,24-7,32 (m, 3 H), 7,13 (d, 2 H), 6,74 (s a, 1 H), 5,73 (t a, 1 H), 4,36 (ddd de AB, 2 H), 3,52 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 446 (MH^+)

Ejemplo 26 Preparación de *N*-(3,4-diclorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-4, SH-94)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3,4-diclorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(3,4-diclorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 76%, sólido blanco, pf = 130-133°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,36 (d, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,16 (dd, 1 H), 7,10 (d a, 1 H), 7,02 (dd, 1 H), 6,51 (s a, 1 H), 5,76 (t a, 1 H), 4,36 (d de AB, 2 H), 3,54 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,03 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Ejemplo 27: Preparación de *N*-(3,4-diclorobencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-5, SH-286)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-39) con el compuesto 3,4-diclorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(3,4-diclorobencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 85%, sólido blanco, pf = 129-130°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,59 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,41 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,2-7,25 (m, 2 H), 7,03 (dd, 1 H), 6,78 (s a, 1 H), 5,91 (t a, 1 H), 4,35 (d de AB, 2 H, *J* = 6 Hz), 3,54 (q, 1 H, *J* = 7,0 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,0 Hz)

EM (FAB) *m/z* 435 (M^+)

Ejemplo 28 Preparación de *N*-(3,4-diclorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-6, SH-337)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-40) con el compuesto 3,4-diclorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(3,4-diclorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 98%, sólido blanco, pf = 161-162°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,62 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,57 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz), 7,37 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,2-7,3 (m, 2 H), 7,04 (dd, 1 H, *J* = 1,8 & 8,2 Hz), 6,75 (s a, 1 H), 5,75 (t a, 1 H), 4,37 (d de AB, 2 H, *J* = 6 Hz), 3,53 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 481 (MH^+)

Ejemplo 29: Preparación de *N*-(4-metilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-7, SH-351)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 4-metilbencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(4-metilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 96%, sólido blanco, pf = 166 °C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,05-7,2 (m, 6 H), 6,50 (s a, 1 H), 5,66 (t a, 1 H), 4,36 (ddd de AB, 2 H), 3,51 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 365 (MH^+)

Ejemplo 30. Preparación de *N*-(4-isopropilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-8, KMJ-928)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 4-isopropilbencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(4-isopropilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 69%, sólido blanco, pf = 137-139°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,49 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,05-7,2 (m, 6 H), 6,70 (s a, 1 H), 5,80 (t a, 1 H), 4,36 (ddd de AB, 2 H), 3,52 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,00 (s, 3 H), 2,88 (m, 2 H), 1,51 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,22 (d, 6 H)

EM (FAB) *m/z* 393 (MH^+)

Ejemplo 31· Preparación de *N*-(4-metoxibencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-9, SH-353)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 4-metoxibencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(4-metoxibencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 96%, sólido blanco, pf = 138 °C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,05-7,2 (m, 4 H), 6,82 (d, 2 H), 6,69 (s a,1 H), 5,80 (t a, 1 H), 4,33 (ddd de AB, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (s, 3 H), 1,51 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 381 (MH^+)

Ejemplo 32· Preparación de *N*-(4-trifluorometilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-10, SH-93)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 4-trifluorometilbencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(4-trifluorometilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 81%, sólido blanco, pf = 150-152°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,5-7,6 (m, 3 H), 7,26 (d, 2 H), 7,05-7,2 (m, 2 H), 5,86 (t a, 1 H), 4,46 (ddd de ÁB, 2 H), 3,56 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Ejemplo 33 Preparación de *N*-(4-bifenilmetil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-11, KMJ-498)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 4-fenilbencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(4-bifenilmetil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 78%, sólido blanco, pf = 155-157°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,1-7,58 (m, 12 H), 6,45 (s a, 1 H), 5,71 (t a, 1 H), 4,45 (ddd, 2 H), 3,55 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (s, 3 H), 1,54 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 427 (MH^+)

Ejemplo 34: Preparación de *N*-(1-naftilmetil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-12, SH-92)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 4-clorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(1-naftilmetil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 79%, sólido blanco, pf = 159-161°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,75-7,9 (m, 3 H), 7,3-7,5 (m, 5 H), 7,16 (dd, 1 H), 7,04 (d a, 1 H), 6,52 (s a, 1 H), 5,69 (t a, 1 H), 4,86 (ddd, 2 H), 3,49 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 2,96 (s, 3 H), 1,51 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 401 (MH^+)

Ejemplo 35 Preparación de *N*-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-13, SH-112)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 73%, sólido blanco, pf = 116-117°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (m, 1 H), 6,8-7,2 (m, 6 H), 6,53 (s a, 1 H), 5,62 (d a, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 3,51 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,00 (s, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 1,7-1,9 (m, 4 H), 1,53 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 391 (MH^+)

Ejemplo 36 Preparación de *N*-[2-(4-*t*-butilfenil)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-14, KMJ-374)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 2-(4-*t*-butil)etilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[2-(4-*t*-butilfenil)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 64%, sólido blanco, pf = 124-126°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,29 (d a, 2 H), 6,95-7,15 (m, 4 H), 6,52 (s a, 1 H), 5,41 (t a, 1 H), 3,47 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,72 (t, 2 H, *J* = 6,8 Hz), 1,47 (d, 3 H, *J* = 7,3 Hz), 1,31 (s, 9 H)

106
107

EM (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Ejemplo 37 Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-15, SU-770)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3-(3,4-dimetilfenil)propilamina racémico correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 95%, sólido blanco, pf = 128~130 °C,

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,13 (dd, 1 H, *J* = 1,95, 11,2 H), 7,0-7,07 (m, 2 H), 6,83-6,92 (m, 2 H), 6,57 (s a, 1 H), 3,41 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,2-3,3 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,51 (t, 2 H, *J* = 7,6 Hz), 2,22 (s, 6 H), 1,7-1,8 (m, 2 H), 1,45 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Ejemplo 38· Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-16, SU-774)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3-(3,4-dimetilfenil)propil]-R-amina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 96%, sólido blanco, pf = 128-130°C

Los datos espectrales del compuesto 4-16 son idénticos a los del compuesto 4-15

[α]= -4,23 (c 0,25, $CHCl_3$)

EM (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Ejemplo 39: Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-17, SU-776)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3-(3,4-dimetilfenil)propil]-S-amina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4

(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 95%, sólido blanco, pf = 128-130°C

Los datos espectrales del compuesto 4-17 son idénticos a los del compuesto 4-15

$[\alpha]$ = +4,34 (c 0,25, $CHCl_3$)

EM (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Ejemplo 40. Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-18, KMJ-686)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 78%, sólido blanco, pf = 144-146°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,0-7,2 (m, 5 H), 6,58 (s a, 1 H), 6,37 (d, 1 H, *J* = 15,8 Hz), 6,06 (dt, 1 H, *J* = 6,2, 15,8 Hz), 5,57 (t a, 1 H), 3,9-4,02 (m, 2 H), 3,53 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (s, 3 H), 2,24 (s, 6 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 405 (MH^+)

Ejemplo 41: Preparación de *N*-[3-(4-clorofenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-19, KMJ-518)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3-(4-clorofenil)propilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[3-(4-clorofenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 70%, sólido blanco, pf = 141-143°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,02-7,25 (m, 6 H), 6,52 (s a, 1 H), 5,38 (t a, 1 H), 3,44 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,24 (ddd, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,55 (t, 2 H, *J* = 7,5 Hz), 1,76 (m, 2 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 413 (MH^+)

Ejemplo 42. Preparación de *N*-[3-(4-clorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-20, KMJ-732)

110
109

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3-(4-clorofenil)propenilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[3-(4-clorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 72%, sólido blanco, pf = 151-153°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,08-7,3 (m, 6 H), 6,60 (s a, 1 H), 6,37 (d, 1 H, *J* = 15,8 Hz), 6,10 (dt, 1 H, *J* = 6,2, 15,8 Hz), 5,61 (t a, 1 H), 3,9-4,1 (m, 2 H), 3,54 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (EI) *m/z* 410 (M^+)

Ejemplo 43· Preparación de *N*-benciloxi-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-21, SH-109)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto benciloxiamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-benciloxi-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 76%, sólido blanco, pf = 182-183°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1 H), 7,49 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,25-7,35 (m, 5 H), 7,12 (dd, 1 H, *J* = 2, 11,2 Hz), 7,02 (dd, 1 H, *J* = 2, 8,2 Hz), 6,52 (s a, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 3,35 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,46 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 367 (MH^+)

Ejemplo 44 Preparación de *N*-benzhidril-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-22, SH-130)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto benzhidrilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-benzhidril-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 79%, sólido blanco, pf = 160-161°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,0-7,4 (m, 10 H), 6,20 (d, 1 H), 6,04 (t a, 1 H), 3,58 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,00 (s, 3 H), 1,52 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 427 (MH^-)

Ejemplo 45 Preparación de *N*-(2,2-difeniletil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-23, SH-116)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 2,2-difeniletilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-benzhidril-2-[3-fluoro-4(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 64%, sólido blanco, pf = 129°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,42 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,1-7,3 (m, 10 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,50 (s a, 1 H), 5,28 (t a, 1 H), 4,12 (t, 1 H), 3,75-3,95 (m, 2 H), 3,37 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (s, 3 H), 1,40 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 441 (MH^+)

Ejemplo 46 Preparación de *N*-(3,3-difenilpropil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-24, KMJ-378)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 2,2-difenilpropilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(3,3-difenilpropil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 76%, sólido blanco, pf = 66-68°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,0-7,3 (m, 12 H), 6,45 (s a, 1 H), 5,27 (t a, 1 H), 3,85 (t, 1 H, *J* = 7,8 Hz), 3,34 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,21 (ddd, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,24 (dd, 2 H), 1,43 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 455 (MH^+)

Ejemplo 47: Preparación de *N*-(3,3-difenil-2-propenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-25, KMJ-724)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3,3-difenil-2-propenilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-(3,3-difenil-2-propenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 78%, sólido blanco, pf = 155-157°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,05-7,4 (m, 12 H), 6,50 (s a, 1 H), 6,00 (t, 1 H, *J* = 7,0 Hz), 5,44 (t a, 1 H), 3,85-4,0 (m, 2 H), 3,46 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (s, 3 H), 1,48 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (EI) *m/z* 452 (M^+)

Ejemplo 48 Preparación de *N*-[3,3-di(4-metilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-26, KMJ-908)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3,3-di(4-metilfenil)-2-propenilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[3,3-di(4-metilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 72%, sólido blanco, pf = 163-165°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,49 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 6,95-7,2 (m, 10 H), 5,93 (t, 1 H, *J* = 7,0 Hz), 5,56 (t a, 1 H), 3,8-4,0 (m, 2 H), 3,47 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,00 (s, 3 H), 2,34 (d, 6 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 481 (MH^+)

Ejemplo 49. Preparación de *N*-[3,3-di(4-fluorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-27, SH-135)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 3,3-di(4-fluorofenil)-2-propenilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[3,3-di(4-fluorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 78%, sólido blanco, pf = 57-60°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,49 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 6,9-7,2 (m, 10 H), 6,72 (s a, 1 H), 5,92 (t, 1 H, *J* = 7,0 Hz), 5,58 (s a, 1 H), 3,8-4,0 (m, 2 H), 3,48 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,48 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 489 (MH^+)

Ejemplo 50 Preparación de *N*-[2-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cicloheptén-5-ilíden)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-28, SH-199)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propiónico (1-38) con el compuesto 2-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[a,d]cicloheptén-5-ilidenetilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó *N*-[2-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[a,d]cicloheptén-5-ilíden)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 76%, sólido blanco, pf = 67-69°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,05-7,25 (m, 10 H), 6,49 (s a, 1 H), 5,80 (t, 1 H), 5,40 (t a, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 3,43 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,2-3,4 (m, 4 H), 3,01 (s, 3 H), 1,46 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

EM (FAB) *m/z* 479 (MH^+)

Ejemplo 51 Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-1, CHK-512)

Se preparó la *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 75%, sólido blanco, pf = 112-115°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,28 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 6,8-7,05 (m, 3 H), 6,36 (s a, 1 H), 5,77 (t a, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 2,95-3,35 (m, 2 H), 2,97 (m, 3 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,1-2,25 (m, 6 H), 2,04 (m, 1 H), 1,47 (d, 3 H), 1,20 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 503 (MH^+)

Ejemplo 52: Preparación de *N*-[2-(4-*t*-butilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-2, CHK-514)

Se preparó la *N*-[2-(4-*t*-butilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 82%, sólido blanco, pf = 97-100°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,0-7,35 (m, 7 H), 6,38 (s a, 1 H), 5,81 (s a, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,78 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 2,95-3,1 (m, 4 H,), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 1,47 (d, 3 H), 1,30 (s, 9 H), 1,21 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 531 (MH^+)

Ejemplo 53 Preparación de 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-*N*-[2(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]propionamida (5-3, SU-542)

Se preparó la 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-*N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 67%, sólido blanco, pf = 46-48°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (dt, 1 H), 7,0-7,2 (m, 3 H), 6,8-6,95 (m, 2 H), 6,58 (s a, 1 H), 5,91 (t a, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,78 (m, 1 H), 3,25-3,5 (m, 2 H), 2,9-3,1 (m, 4 H), 2,45-2,65 (m, 2 H), 2,15-2,3 (m, 6 H), 2,05 (m, 1 H), 1,46 (d, 3 H, *J* = 7,3 Hz), 1,22 (s, 1 H)

EM (FAB) *m/z* 521 (MH^+)

Ejemplo 54: Preparación de 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-*N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloiloxipropil]propionamida (5-4, SU-564)

Se preparó la 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-*N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloiloxipropil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 82%, sólido blanco, pf = 113-115°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (dt, 1 H), 7,30 (d, 2 H, *J* = 7,8 Hz), 7,15 (dt, 1 H), 7,02-7,1 (m, 3 H), 6,82 (s a, 1 H), 6,00 (t a, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,3-3,5 (m, 2 H), 2,95-3,1 (m, 4 H), 2,5-2,6 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 1,46 (d, 3 H, *J* = 7,3 Hz), 1,30 (s, 1 H), 1,22 (s, 1 H)

EM (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Ejemplo 55. Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-5, CHK-479)

Se preparó la *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 87%, sólido blanco, pf = 54-57°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,44 (m, 1 H), 6,7-7,05 (m, 5 H), 5,86 (t a, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 3,78 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 2,95-3,35 (m, 2 H), 2,90 (m, 3 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,1-2,25 (m, 6 H), 2,04 (m, 1 H), 1,47 (d, 3 H), 1,19 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 533 (MH^+)

Ejemplo 56 Preparación de *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-6, CHK-499)

Se preparó la *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 80%, sólido blanco, pf = 54-57°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (m, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,03 (m, 2 H), 6,8-6,95 (m, 2 H), 6,72 (s a, 1 H), 5,83 (t a, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,88 (m, 3 H), 3,78 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 2,92 (m, 3 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,48 (d, 3 H), 1,30 (s, 9 H) 1,21 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 561 (MH^+)

Ejemplo 57· Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-7, KMJ-472)

Se preparó la *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 62%, sólido blanco, pf = 127-129°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,60 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,8-7,05 (m, 3 H), 6,72 (s a, 1 H), 5,90 (t a, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,99 (m, 3 H), 2,45-2,65 (m, 2 H), 2,15-2,3 (m, 6 H), 2,05 (m, 1 H), 1,47 (m, 3 H), 1,22 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 537 (M^+)

Ejemplo 58: Preparación de *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-8, KMJ-690)

Se preparó la *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 58%, sólido blanco, pf = 142-144°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,59 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 6,82 (d a, 1 H), 5,98 (t a, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,32 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 2,5-2,6 (m, 2 H), 2,12 (m, 1 H), 1,46 (m, 3 H), 1,30 (s, 9 H), 1,22 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 563 (M^+-1)

Ejemplo 59 Preparación de *N*-[(R)-1-bencil-2-(pivaloiloxi)etil]-(S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-1, SU-730)

Se preparó la *N*-[(R)-1-bencil-2-(pivaloiloxi)etil]-(S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 96%, sólido blanco, pf = 115°C, [α] = -1,75 (c 1,00, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 6,95-7,25 (m, 7 H), 6,60 (s a, 1 H), 5,54 (d, 1 H, *J* = 7,8 Hz), 4,42 (m, 1 H), 4,04 (ddd de AB, 2 H), 3,43 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,04 (s, 3 H), 2,75 (dd de AB, 2 H), 1,43 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,19 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 479 (MH)

Ejemplo 60 Preparación de *N*-[(S)-1-bencil-2-(pivaloiloxi)etil]-(S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-2, SU-634)

Se preparó la *N*-[(S)-1-bencil-2-(pivaloiloxi)etil]-(S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 98%, sólido blanco, pf = 125~126°C, [α] = -12,56 (c 1,00, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,0-7,32 (m, 7 H), 6,48 (s a, 1 H), 5,60 (d, 1 H, *J* = 7,8 Hz), 4,38 (m, 1 H), 4,00 (ddd de AB, 2 H), 3,43 (q, 1 H, *J* = 7,08 Hz), 3,02 (s, 3 H), 2,82 (ddd de AB, 2 H), 1,44 (d, 3 H, *J* = 7,08 Hz), 1,13 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 479 (MH^+)

Ejemplo 61: Preparación de *N*-[(S)-1-bencil-2-(pivaloiloxi)etil]-(R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-3, SU-636)

Se preparó la *N*-[(S)-1-bencil-2-(pivaloiloxi)etil]-(R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 95%, sólido blanco, pf = 117~119°C, [α] = +1,46 (c 1,00, $CHCl_3$)

Los datos espectrales del compuesto 6-3 son idénticos a los del 6-1

EM (FAB) *m/z* 479 (MH^+)

Ejemplo 62. Preparación de *N*-[(R)-1-bencil-2-(pivaloiloxi)etil]-(R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-4, SU-728)

Se preparó la *N*-[(R)-1-bencil-2-(pivaloiloxi)etil]-(R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 93%, sólido blanco pf 124~126 °C, [α] = +11,8 (c 1,00, $CHCl_3$)

Los datos espectrales del compuesto 6-4 son idénticos a los del 6-2.

EM(FAB) *m/z* 479 (MH^+)

Ejemplo 63· Preparación de *N*-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-5, SU-826)

Se preparó la *N*-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 87%, sólido blanco, pf = 40-42°C

[α] = +8,2 (c 0,5, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,06-7,32 (m, 7 H), 6,50 (s a, 1 H), 5,93 (t a, 1 H), 4,05 (dd, 1 H, *J* = 4, 11,5 Hz), 3,76 (dd, 1 H, *J* = 5, 11,5 Hz), 3,45 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,36 (dt, 1 H), 2,9-3,05 (m, 4 H), 2,58 (d, 2 H, *J* = 7,5 Hz), 2,09 (m, 1 H, CH), 1,47 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,22 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 493 (MH^+)

Ejemplo 64· Preparación de *N*-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-6, SU-830)

Se preparó la *N*-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 86%, sólido blanco, pf = 92~94 °C

$[\alpha]$ = +5,8 (c 0,5, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8,25 Hz), 7,06-7,32 (m, 7 H), 6,52 (s a, 1 H), 5,92 (t a, 1 H), 4,08 (dd, 1 H, *J* = 4, 11,5 Hz), 3,79 (dd, 1 H, *J* = 5, 11,5 Hz), 3,46 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,33 (dt, 1 H), 3,03 (dt, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 2,48-2,62 (m, 2 H), 2,13 (m, 1 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,22 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 493 (MH^+)

Ejemplo 65 Preparación de *N*-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-7, SU-838)

Se preparó la *N*-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 88%, sólido blanco, pf = 40-42°C

$[\alpha]$= -10,5 (c 0,5, $CHCl_3$)

Los datos espectrales del compuesto 6-7 son idénticos a los del compuesto 6-5

Ejemplo 66· Preparación de *N*-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-8, SU-S18)

Se preparó la *N*-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 89%, sólido blanco, pf = 92~94°C

$[\alpha]$ = -12,5 (c 0,5, $CHCl_3$)

Los datos espectrales del compuesto 6-8 son idénticos a los del compuesto 6-6

Ejemplo 67. Preparación de *N*-[(2R)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil](2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-9, MK 271)

Se preparó la *N*-[(2R)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 90%, sólido blanco, pf = 44-46°C

[α]= +6,6 (c 1,0, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (t, 1 H, *J* = 8,25 Hz), 7,31 (d, 2 H), 7,16 (dd, 1 H, *J* = 11,2, 1,8 Hz), 7,03-7,1 (m, 3 H), 6,41 (s a, 1 H), 5,91 (t a, 1 H), 4,06 (dd, 1 H, *J* = 4, 11,5 Hz), 3,78 (dd, 1 H, *J* = 5, 11,5 Hz), 3,43 (q, 1 H, *J* = 7 Hz), 3,36 (ddd, 1 H), 2,9-3,05 (m, 4 H), 2,55 (d, 2 H, *J* = 7,5 Hz), 2,08 (m, 1 H), 1,46 (d, 3 H, *J* = 7 Hz), 1,30 (s, 9 H), 1,22 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Ejemplo 68 Preparación de *N*-[(2S)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-10, MK-272)

Se preparó la *N*-[(2S)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 92%, sólido blanco, pf = 43-45°C

[α]= +11,0 (c 1,0, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8,25 Hz), 7,30 (d, 2 H), 7,17 (dd, 1 H, *J* = 11,2, 1,8 Hz), 7,0-7,1 (m, 3 H), 6,50 (s a, 1 H), 5,90 (t a, 1 H), 4,08 (dd, 1 H, *J* = 4, 11,5 Hz), 3,81 (dd, 1 H, *J* = 5, 11,5 Hz), 3,45 (q, 1 H, *J* = 7 Hz), 3,34 (ddd, 1 H), 2,9-3,1 (m, 4 H), 2,53 (ddd de AB, 2 H), 2,12 (m, 1 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 7 Hz), 1,30 (s, 9 H), 1,22 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Ejemplo 69: Preparación de *N*-[(2S)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-11, MK-450)

Se preparó la *N*-[(2S)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 87%, sólido blanco, pf = 44-46°C

[α]= -8,1 (c 1,0, $CHCl_3$)

EM (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Los datos espectrales del compuesto 6-11 son idénticos a los del compuesto 6-9.

Ejemplo 70: Preparación de *N*-[(2R)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-12, MK-452)

Se preparó la *N*-[(2R)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 90%, sólido blanco, pf = 43-45°C

[α]= -6,7 (e 1,0, $CHCl_3$)

EM (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Los datos espectrales del compuesto 6-12 son idénticos a los del compuesto 6-10

Ejemplo 71. Preparación de *N*-[(2R)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-13, MK-453)

Se preparó la *N*-[(2R)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 92%, sólido blanco, pf = 61-63°C

[α]= -3,18 (c 1,0, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,59 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,41 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 7,31 (d, 2 H) 7,22 (dd, 1 H, *J* = 8,4, 2 Hz), 7,07 (d, 2 H), 6,74 (s a, 1 H), 5,93 (t a, 1 H), 4,06 (dd, 1 H, *J* = 4, 11,3 Hz), 3,79 (dd, 1 H, *J* = 4,8, 11,3 Hz), 3,41 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,35 (ddd, 1 H), 2,95-3,05 (m, 4 H), 2,55 (d, 2 H, *J* = 7,5 Hz), 2,09 (m, 1 H), 1,46 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H), 1,22 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 566 (MH^+)

Ejemplo 72: Preparación de *N*-[(2S)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-14, MK-451)

Se preparó la *N*-[(2S)-2-(4-*t*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 90%, sólido blanco, pf = 55-57°C

[α]= +3,24 (c 1,0, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,61 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,42 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 7,30 (d, 2 H), 7,23 (dd, 1 H, *J* = 8,4, 2 Hz), 7,05 (d, 2 H), 6,72 (s a, 1 H), 5,91 (t a, 1 H), 4,09 (dd, 1 H, *J* = 4, 11,3 Hz), 3,81 (dd, 1 H, *J* = 5, 11,3 Hz), 3,43 (q, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,34 (ddd, 1 H), 2,95-3,08 (m, 4 H), 2,53 (ddd de AB, 2 H), 2,12 (m, 1 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (s, 9 H), 1,22 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 566 (MH^+)

Ejemplo 73 Preparación de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (7-4, CHK-624)

Etapa 73-1. Preparación de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil -2-metilpropionamida de etilo (7-1 CHK-623)

120
119

A una disolución agitada del compuesto 2-(4-amino-3-fluorofenil)propionato de etilo (1-13, 10 mmol, 20 mmol) y NaH (12 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió un CH_3I (15 mmol) a 0°C gota a gota Después de agitarse durante 10 min a 0°C, se extinguió la mezcla mediante una disolución de HCl 1 N, se diluyó con agua y se extrajo con dietil éter varias veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos (1·10) como eluyente dando 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)-2-metilpropionamida de etilo (7-1, CHK-623)

Rendimiento del 84%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,04 (dd, 1 H, *J* = 7,8, 8,5 Hz), 7,24-7,31 (m, 2 H), 4,15 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 1,60 (s, 6 H), 1,21 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

Etapa 73-2 Preparación de 2-(4-amino-3-fluorofenil)-2-metilpropionamida de etilo (7-2 CHK-633

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-2 excepto por el uso de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)-2-metilpropionamida de etilo (7-1), se sintetizó 2-(4-amino-3-fluorofenil)-2-metilpropionamida de etilo que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 98%, aceite rojizo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,01 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 12,9 Hz), 6,93 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 8,3 Hz), 6,75 (t, 1 H, *J* = 8,5 Hz), 4,10 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 3,62 (s a, 2 H), 1,52 (s, 6 H), 1,19 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

Etapa 73-3. Preparación de 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida de etilo (7-3, CHK-654)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-3 excepto por el uso de 2-(4-amino-3-fluorofenil)-2-metilpropionamida de etilo (7-2), se sintetizó 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida de etilo que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 88%, sólido blanco, pf = 71-72°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,51 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,1-7,2 (m, 2 H), 6,56 (s a, 1 H), 4,13 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 3,04 (s, 1 H), 1,56 (s, 6 H), 1,20 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz)

Etapa 73-4 Preparación de ácido 2-[3-fluoro-4-metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (7-4, CHK-624)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-4 excepto por el uso de 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida de etilo (7-3), se sintetizó

ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 88%, sólido blanco, pf =152-153°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,18-7,25 (m, 2 H), 6,59 (s a, 1 H), 3,04 (s, 1 H), 1,59 (s, 6 H)

Ejemplo 74: Preparación de ácido 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11, CHK-518)

Etapa 74-1. Preparación de 4-nitrobenzonitrilo (8-1)

El 4-nitrobenzonitrilo está disponible comercialmente (sigma Aldrich, Nº N1, 200-7)

Etapa 74-2. Preparación de (4-nitrofenil)acetato de metilo (8-3, CHK-500)

A una disolución agitada de 4-nitrobenzonitrilo (8-1) en MeOH se le añadieron unas 3-4 gotas de HCl Tras presentar un reflujo durante 10 h, se concentró la mezcla a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc·hexanos (1:10) como eluyente dando (4-nitrofenil)acetato de metilo (8-3, CHK-500).

Rendimiento del 82%, sólido amarillo, pf = 49-50°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,15 (d a, 2 H), 7,43 (d a, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H)

Etapa 74-3 Preparación de 2-(4-nitrofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-5, CHK-508)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 38-1 excepto por el uso de (4-nitrofenil)acetato de etilmetilo (8-3), se sintetizó 2-(4-nitrofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-5, CHK-508) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 95%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,18 (d a, 2 H), 7,50 (d a, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 1,63 (s, 6 H)

Etapa 74-4 Preparación de 2-(4-aminofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-7, CHK-509)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-2 excepto por el uso de 2-(4-nitrofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-5), se sintetizó 2-(4-aminofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-7, CHK-509) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 80%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,12 (d a, 2 H), 6,66 (d a, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 1,52 (s, 6 H)

Etapa 74-5. Preparación de 2-[4-metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida de metilo (8-9, CHK-516)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-3 excepto por el uso de 2-(4-aminofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-7), se sintetizó 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida de metilo (8-9, CHK-516) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 96%, sólido amarillo, pf = 123-125°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,33 (d a, 2 H), 7,18 (d a, 2 H), 6,67 (s a, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H)

Etapa 74-6 Preparación de ácido 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11, CHK-518)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-4 excepto por el uso de 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida de metilo (8-9), se sintetizó ácido 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11, CHK-518) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 92%, sólido amarillo, pf = 148-151°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,39 (d a, 2 H), 7,19 (d a, 2 H), 6,44 (s a, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,60 (s, 6 H)

Ejemplo 75· Preparación de ácido 2-(3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropiónico (8-12, CHK-491)

Etapa 75-1. Preparación de 3-metoxi-4-nitrobenzonitrilo (8-2, CHK-78)

El 3-metoxi-4-nitrobenzonitrilo (8-2) en el mercado se preparó a partir de 3-metoxibenzonitrilo mediante el procedimiento previo de la literatura (Gallacher et al, *Biogenic Amines*, págs 49-62, 1995)

Rendimiento del 44%, sólido amarillo, pf = 87-89°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,07 (d, 1 H, *J* = 1,7 Hz), 7,00 (dd, 1 H, *J* = 1,7, 8,3 Hz), 4,00 (s, 3 H), 3,84 (s, 2 H)

Etapa 75-2 Preparación de (3-metoxi-4-nitrofenil)acetato de metilo (8-4, CHK-143)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 74-2 excepto por el uso de 3-metoxi-4-nitrobenzonitrilo (8-2), se sintetizó (3-metoxi-4-nitrofenil)acetato de metilo (8-4, CHK-143) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 79%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,83 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,03 (d, 1 H, *J* = 1,7 H), 6,94 (dd, 1 H, *J* = 1,7, 8,3 Hz), 3,97 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,69 (s, 2 H)

Etapa 75-3 Preparación de 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-6, CHK-469)

123
125

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 73-1 excepto por el uso de (3-metoxi-4-nitrofenil)acetato de metilo (8-4), se sintetizó 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-6, CHK-469) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 82%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,80 (d, 1 H, *J* = 8,5 Hz), 7,00 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 6,96 (dd, 1 H, *J* = 2, 8,5 Hz), 3,93 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 1,58 (s, 6 H)

Etapa 75-4 Preparación de 2-(3-metoxi-4-aminofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-8, CHK-481)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-2 excepto por el uso de 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2-metilpropionamida (8-6), se sintetizó 2-(3-metoxi-4-aminofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-8, CHK-481) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 82%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 6,75-6,80 (m, 2 H), 6,66 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 3,84 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H)

Etapa 75-5. Preparación de 2-(3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-10, CHK-489)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-3 excepto por el uso de 2-(3-metoxi-4-aminofenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-8), se sintetizó 2-(3-metoxi-4(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-10, CHK-489) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 90%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 6,95 (dd, 1 H, *J* = 2, 8,4 Hz), 6,88 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 6,75 (s a, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H)

Etapa 75-6 Preparación de ácido 2-(3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropiónico (8-12, CHK-491)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-4 excepto por el uso de NaOH de 2-(3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropionamida de metilo (8-10) como sal metálica, se sintetizó ácido 2-(3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropiónico (8-12, CHK-491) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 89%, sólido blanco, pf = 122-124°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,47 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,00 (dd, 1 H, *J* = 1,8, 8,3 Hz), 6,94 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz), 6,78 (s a, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 1,60 (s, 6 H)

Ejemplo 76· Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-1, CHK-520)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[4(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11), se sintetizó *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-1, CHK-520) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 89%, sólido amarillo, pf = 126-130°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,34 (dd, 2 H, *J* = 8,3, 1 Hz), 7,18 (d, 2 H, *J* = 8,3, 1 Hz), 6,8-7,05 (m, 3 H), 6,44 (s a, 1 H), 5,60 (t, 1 H), 3,95 (dt, 1 H), 3,76 (ddd, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 3,00 (d, 3 H), 2,45-2,65 (m, 2 H), 2,15-2,3 (m, 6 H), 2,05 (m, 1 H), 1,53 (s, 6 H), 1,19 (d, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 517 (MH^+)

Ejemplo 77 Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-2, CHK-543)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (7-4), se sintetizó *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-2, CHK-543) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 82%, sólido blanco, pf = 53-55°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (dt, 1 H), 6,8-7,2 (m, 5 H), 5,74 (t, 1 H), 4,01 (dt, 1 H), 3,77 (ddd, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 2,95-3,15 (m, 4 H), 2,45-2,65 (m, 2 H), 2,15-2,3 (m, 6 H), 2,05 (m, 1 H), 1,52 (s, 6 H), 1,20 (d, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 535 (MH^+)

Ejemplo 78: Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-3, CHK-493)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-12), se sintetizó *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-3, CHK-493) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 84%, sólido blanco, pf = 100-103°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 2 Hz), 6,8-7,05 (m, 5 H), 6,74 (s a, 1 H), 5,61 (t, 1 H), 3,95 (ddd, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,75 (ddd, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 2,96 (d, 3 H), 2,45-2,65 (m, 2 H), 2,15-2,3 (m, 6 H), 2,05 (m, 1 H), 1,54 (s, 6 H), 1,19 (d, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 547 (MH^+)

Ejemplo 79: Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-4, CHK-591)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11), se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-4, CHK-591) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 83%, sólido blanco, pf = 138-139°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,33 (d, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 7,01 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 6,8-6,88 (m, 2 H), 5,17 (t a, 1 H), 3,20 (dd, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,47 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 2,21 (s, 6 H), 1,71 (m, 2 H), 1,51 (s, 6 H)

EM (FAB) *m/z* 403 (MH^+)

Ejemplo 80 Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-5, CHK-656)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (7-4), se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-5, CHK-656) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 89%, sólido blanco, pf = 145-146°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,1-7,17 (m, 2 H), 7,02 (d, 1 H), 6,8-6,9 (m, 2 H), 6,46 (s a, 1 H), 5,18 (t a, 1 H), 3,23 (dd, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,49 (t, 2 H, *J* = 7,5 Hz), 2,22 (s, 6 H), 1,74 (m, 2 H), 1,49 (s, 6 H)

EM (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Ejemplo 81 Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-6, CHK-600)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-(3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropiónico (8-12), se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-6, CHK-600) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 86%, sólido blanco, pf = 93-95°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (d, 1 H), 6,75-7,05 (m, 6 H), 5,18 (t a, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,20 (dd, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,46 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 2,21 (s, 6 H), 1,71 (m, 2 H), 1,52 (s, 6 H)

EM (EI) *m/z* 432 (M^+)

Ejemplo 82 Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-7, CHK-715)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-(3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropiónico (8-12), se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-6, CHK-600) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 92%, sólido blanco, pf = 141-143°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,36 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,31 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz), 7,18 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,07 (d, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 6,40 (s a, 1 H), 5,46 (t a, 1 H), 4,36 (d, 1 H, *J* = 5,7 Hz), 3,00 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 403 (MH^+)

Ejemplo 83: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-8, CHK-655)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11),se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-8, CHK-655) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 74%, sólido blanco, pf = 48-51°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,33 (d, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,45 (s a, 1 H), 5,50 (t a, 1 H), 4,37 (d, 1 H, *J* = 5,5 Hz), 3,03 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Ejemplo 84: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-9, CHK-1001)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 2-(3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropiónico (8-12), se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-9, CHK-1001) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 76%, sólido blanco, pf = 56-58°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (d, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,09 (d, 2H), 6,98 (dd, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,77 (s a, 1 H), 5,55 (t a, 1 H), 4,36 (d, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 1,59 (s, 6 H), 1,29 (s, 9 H)

Ejemplo 85: Preparación de ácido 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (10-5, CHK-996)

Etapa 85-1. Preparación de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil acetato de metilo (10-1 CHK-947)

A una disolución agitada lentamente de ácido nítrico (11,48 mM, 0,49 ml) se le añadió una mezcla de acetato de 3-fluorofenilo (11,48 mM, 1930 mg) que se encuentra

en el mercado y H_2SO_4 (3 mmol) a 0 °C gota a gota Tras agitarse durante 2 h, se diluyó la mezcla con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo Se lavaron con agua las fases orgánicas combinadas. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos (1 4) como eluyente dando 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)acetato de metilo (10-1, CHK-947)

Rendimiento del 76%, 321 mg

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,02 (t, 1 H), 7,15-7,30 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H)

Etapa 85-2. Preparación de 1-(3-fluoro-4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (10-2, CHK-987)

A una disolución agitada de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)acetato de metilo (10-1, 300 mg, 1,41 mmol) en THF anhidro (6 ml) se le añadió NaH (14,1 mM, 338 mg) lentamente Se agitó la mezcla durante 10 min y después se añadió dibromoetano (7,05 mM, 0,6 ml) Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 30 min y se extinguió mediante una disolución saturada de NH_4Cl Tras el tratamiento final acuosa, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida con EtOAc:hexanos (1.5) como eluyente dando 1-(3-fluoro-4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo(10-2, CHK-987).

Rendimiento del 76%, sólido blanco, pf = 56-58°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,47 (dt, 1 H), 7,15-7,30 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 1,68 (dd, 2 H), 1,19 (dd, 2 H)

Etapa 85-3. Preparación de 1-(4-amino-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (10-3, CHK-993)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-2 excepto por el uso de 1-(3-fluoro-4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (10-2) con el compuesto 4-clorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó 1-(4-amino-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (10-3, CHIC-993) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 6,9-7,0 (m, 2 H), 6,64 (m, 1 H), 3,89 (s a, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 1,68 (dd, 2 H), 1,18 (dd, 2 H)

Etapa 85-4. Preparación de 1-(4-amino-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (10-4)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-3 excepto por el uso de 1-(4-amino-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (10-3) con el compuesto 4-clorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó 1-(4-amino-3-

fluorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (10-4) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,05-7,23 (m, 3 H), 6,51 (s a, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 1,77 (dd, 2 H), 1,34 (dd, 2 H)

Etapa 85-5 Preparación de 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato (10-5)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de 1-(4-amino-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (10-4) con el compuesto 4-clorobencilamina correspondiente como material de partida, se sintetizó 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (10-5) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,05-7,25 (m, 3 H), 6,50 (s a, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 1,76 (dd, 2 H), 1,33 (dd, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Ejemplo 86 Preparación de ácido 1-[4(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7, CHK-530)

Etapa 86-1 Preparación de 1-(4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-1, CHK-521)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 85-2 excepto por el uso de (4-nitrofenil)acetato de metilo (8-3) como material de partida, se sintetizó 1-(4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-1, CHK-521) que tiene las siguiente propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 71%, sólido amarillo, pf = 89-91°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,18 (d a, 2 H), 7,51 (d a, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 1,71 (dd, 2 H), 1,24 (dd, 2 H)

Etapa 86-2 Preparación de 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-3 CHK-525)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-2 excepto por el uso de 1-(4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-1) como material de partida, se sintetizó 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-3, CHK-525) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 93%, sólido amarillo, pf = 62-65°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,12 (d a, 2 H), 6,63 (d a, 2 H), 3,65 (s a, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 1,54 (dd, 2 H), 1,13 (dd, 2 H)

Etapa 86-3 Preparación de 1-[4(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (11-5, CHK-527)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-3 excepto por el uso de 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-3) como material de partida, se sintetizó 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (11-5, CHK-527) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas .

Rendimiento del 88% rendimiento, sólido blanco, pf = 118-120°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,33 (d a, 2 H), 7,15 (d a, 2 H), 6,36 (s a, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 1,62 (dd, 2 H), 1,17 (dd, 2 H)

Etapa 86-4. Preparación de ácido metil-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7, CHK-530)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-4 excepto por el uso de 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (11-5) como material de partida, se sintetizó ácido metil-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7, CHK-530) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 98%, sólido amarillo, pf = 220-224°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 9,69 (s a, 1 H, CO_2H), 7,26 (d a, 2 H), 7,10 (d a, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 1,41 (dd, 2 H), 1,08 (dd, 2 H)

Ejemplo 87 Preparación de ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8, CHK-539)

Etapa 87-1. Preparación de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-2, CHK-528)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 85-2 excepto por el uso de (3-metoxi-4-nitrofenil)acetato de metilo (8-4) como material de partida, se sintetizó 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-2, CHK-528) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 70%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,81 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,07 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,00 (dd, 1 H, J = 8,3, 1,5 Hz), 3,97 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 1,68 (dd, 2 H), 1,23 (dd, 2 H)

Etapa 87-2. Preparación de 1-(4-amino-3-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-4, CHK-531)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-2 excepto por el uso de 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-2) como material de partida, se sintetizó 1-(4-amino-3-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-4, CHK-531) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 92%, aceite rojizo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 6,6-6,8 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,77 (s a, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 1,55 (dd, 2 H), 1,15 (dd, 2 H)

Etapa 87-3 Preparación de 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (11-6, CHK-534)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-3 excepto por el uso de 1-(4-amino-3-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (11-4) como material de partida, se sintetizó 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (11-6, CHK-534) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 92%, aceite rojizo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 6,6-6,8 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,77 (s a, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 1,55 (dd, 2 H), 1,15 (dd, 2 H)

Etapa 87-4. Preparación de ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8, CHK-539)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-3 excepto por el uso de 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (11-6) como material de partida, se sintetizó ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8, CHK-539) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 92%, aceite rojizo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ, 6,6-6,8 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,77 (s a, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 1,55 (dd, 2 H), 1,15 (dd, 2 H)

Ejemplo 88· Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-1, CHK-533)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7) como material de partida, se sintetizó *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-1, CHK-533) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 80%, sólido blanco, pf = 54-56°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,38 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,21 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,75-7,05 (m, 3 H), 6,37 (s a, 1 H), 5,56 (s a, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 2,95-3,1 (m, 4 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,15-2,3 (m, 6 H), 2,05 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 1,17 (s, 9 H), 1,00 (m, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 515 (MH^+)

Ejemplo 89 Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-2, CHK-538)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (10-6) como material de partida, se sintetizó *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-2, CHK-538) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

sólido blanco, pf = 55-56°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (t, 1 H), 7,1-7,2 (m, 2 H), 6,75-7,05 (m, 3 H), 6,39 (s a, 1 H), 5,58 (s a, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 2,9-3,1 (m, 4 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,15-2,3 (m, 6 H), 2,07 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 1,18 (s, 9 H), 1,02 (m, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 533 (MH^+)

Ejemplo 90: Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil)-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-3, CHK-541)

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (10-6) como material de partida, se sintetizó *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloiloxipropil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-3, CHK-541) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 82%, sólido blanco, pf = 66-68°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 1,3 Hz), 6,75-7,05 (m, 6 H), 5,65 (t a, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,76 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 2,9-3,1 (m, 4 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,15-2,3 (m, 6 H), 2,05 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 1,16 (d, 9 H), 1,02 (m, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 545 (MH^+)

Ejemplo 91. Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-4, CHK-590)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7) como material de partida, se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-4, CHK-590) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 81%, sólido blanco, pf =127-128°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,37 (m, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,19 (m, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,75-7,05 (m, 3 H), 6,40 (s a, 1 H), 5,25 (s a, 1 H), 3,17 (dd, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,46 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 2,21 (s, 6 H), 1,68 (m, 2 H), 1,59 (dd, 2 H), 0,99 (dd, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 401 (MH^+)

Ejemplo 92 Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-5)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (10-6) como material de partida, se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-5) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 81%, sólido blanco, pf = 127-128°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H), 7,1-7,2 (m, 2 H), 6,8-7,1 (m, 3 H), 6,40 (s a, 1 H), 5,30 (s a, 1 H), 3,16 (dd, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,48 (t, 2 H), 2,25 (s, 6 H), 1,69 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,00 (dd, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Ejemplo 93 Preparación de *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-6, CHK-632)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8) como material de partida, se sintetizó *N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-6, CHK-632) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 87%, sólido blanco, pf = 88-89°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (d, 1 H, *J* = 8,1 Hz), 6,75-7,05 (m, 6 H), 5,34 (t, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,18 (dd, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,47 (t, 2 H, *J* = 7,5 Hz), 2,21 (s, 6 H), 1,69 (m, 2 H), 1,59 (dd, 2 H), 1,01 (dd, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 431 (MH^+)

Ejemplo 94: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-7, CHK-719)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-7, CHK-719) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 90%, sólido blanco, pf = 200-203°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 9,75 (s a, 1 H), 4,15 (d, 2 H, *J* = 6 Hz), 2,98 (s, 3 H), 1,32 (dd, 2 H), 1,25 (s, 9 H), 0,94 (dd, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 401(MH^+)

Ejemplo 95 Preparación de. *N*-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-8, CHK-998)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (10-5) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-8, CHK-998) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 90%, sólido blanco, pf = 200-203°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 9,75 (s a, 1 H), 4,15 (d, 2 H, *J* = 6 Hz), 2,98 (s, 3 H), 1,32 (dd, 2 H), 1,25 (s, 9 H), 0,94 (dd, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 401 (MH^+)

Ejemplo 96: Preparación de *N*-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-9, CHK-718)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-5 excepto por el uso de ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxamida (12-9, CHK-718) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 90%, sólido blanco, pf = 200-203°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (d, 1 H), 7,31 (d a, 2 H), 7,09 (d a, 2 H), 7,03 (dd, 1 H), 6,94 (s a, 1 H), 6,80 (s a, 1 H), 5,67(t a, 1 H), 4,36 (d, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 1,65 (dd, 2 H), 1,29 (s, 9 H), 1,06 (dd, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 431 (MH^+)

Ejemplo 97· Preparación de 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-11, LJO-302)

Etapa 97-1 Preparación de 4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-5, LJO-298)

Una disolución fría de 4'-aminoacetofenona (10 mmol) en piridina (10 ml) a 0 °C se trató con cloruro de metanosulfonilo (15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O y se extrajo con EtOAc varias veces Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H_2O y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentró el filtrado a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc.hexanos dando 4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-5, LJO-298)

Rendimiento del 95%, pf =161°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,97 (dd, 2 H, *J* = 2, 6,8 Hz,), 7,26 (dd, 2 H, *J* = 2, 6,8 Hz), 6,87 (s a, 1 H), 3,10 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H)

Etapa 97-2 Preparación de oxima de 4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-8, LJO-299)

Una mezcla de 4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-5, 5 mmol) e hidroclorato de hidroxilamina (0,695 g, 10 mmol) en piridina (5 ml) se calentó a 70 °C durante 3 h Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con H_2O, y se extrajo con EtOAc varias veces Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H_2O y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentró el filtrado a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos (1 1) como eluyente dando oxima de 4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-8, LJO-299).

Rendimiento del 91%, sólido blanco, pf = 180°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,65 (dd, 2 H, *J* = 2, 6,6 Hz), 7,29 (s, 1 H), 7,20 (dd, 2 H, *J* = 2, 6,8 Hz), 6,43 (s a, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)

Etapa 97-3. Preparación de 1[4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-11, LJO-302)

Una suspensión de oxima de 4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-8, 5 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (150 mg) en MeOH (25 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (10 gotas) y se hidrogenó con un globo de hidrógeno durante 6 h Se neutralizó la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ sólido, se filtró y se concentró el filtrado a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2.MeOH como eluyente dando 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-11, LJO-302)

Rendimiento del 99%, sólido blanco, pf = 211°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,35 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz), 7,18 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz), 4,13 (q, 1 H, *J* = 7 Hz), 3,00 (s, 3 H), 1,37 (d, 3 H, *J* = 7 Hz)

Ejemplo 98 Preparación de 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-12, MK-232)

Etapa 98-1 Preparación de *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)metanosulfonamida (13-3 SH-14)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 97-1 excepto por el uso de 2-fluoro-4-yodoanilina (13-1) como material de partida, se sintetizó *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)metanosulfonamida (13-3, SH-14) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 96%, sólido blanco, pf =123°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,43 (d a, 2 H), 7,26 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 6,58 (s a, 1 H), 2,97 (s, 3 H)

Etapa 98-2 Preparación de 3'-fluoro-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-6, LJO-363)

Una mezcla de *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)metanosulfonamida (13-3, 5 mmol) y acetato de paladio (II) (0,15 mM, 0,034 g), 1,3-bisdifenilfosfinopropano (0,3 mM, 0,124 g), acetato de talio (II) (5,5 mM, 1,450 g) y butil vinil éter (10 mM, 1,3 ml) en DMF (10 ml) se calentó a 95 °C durante 19 h Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con THF, se trató con HCl al 10% (10 ml) y se agitó temperatura ambiente. Se diluyó una mezcla con EtOAc, se lavó tres veces con una disolución de cloruro de amonio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc.hexanos como eluyente dando 3'-fluoro-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-6, LJO-363)

Rendimiento del 78%, sólido amarillo, pf = 141°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,65-7,80 (m, 3 H), 6,89 (s a, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H)

Etapa 98-3. Preparación de oxima de 3'-fluoro-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-9, LJO-327)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 97-2 excepto por el uso de 3'-fluoro-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-6) como material de partida, se sintetizó oxima de 3'-fluoro-4'(metilsulfonilamino)acetofenona (13-9, LJO-327) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 87%, sólido blanco, pf = 173°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,59 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,4-7,52 (m, 2 H), 6,60 (s a, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H)

Etapa 98-4 Preparación de 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-12, MK-232)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 97-3 excepto por el uso de oxima de 3'-fluoro-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-9) como material de partida, se sintetizó 3'-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-12, MK-232) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 98%, sólido blanco, pf = 160-167°C

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 7,45 (t, 2 H, *J* = 8,2 Hz), 7,24 (dd, 1 H, *J* = 11,5, 2 Hz), 7,18 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 2 Hz), 4,15 (q, 1 H, *J* = 7 Hz), 2,97 (s, 3 H), 1,43 (d, 3 H, *J* = 7 Hz)

Ejemplo 99. Preparación de 1-[3-(metoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-13, YHS-181)

Etapa 99-1 Preparación de *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)metanosulfonamida (13-3 SH-14)

A una disolución de ácido 2-amino-4-yodobenzoico (11 mM) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl (20 mmol) y H_2SO_4 (2 mmol) Se sometió la mezcla de reacción a reflujo y se concentró durante una noche, se diluyó con $NaHCO_3$ y se filtró con $MgSO_4$ varias veces Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAc hexanos dando *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)metanosulfonamida (13-3, SH-14)

Rendimiento del 50%

(13-2) ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,80 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 7,50 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 3,93 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H)

(13-4) ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,80 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 7,50 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 3,93 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H)

Etapa 99-2. Preparación de 3-(metoxicarbonil)-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-7, YHS-176)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 98-2 excepto por el uso de *N*-[4-yodo-2-(metoxicarbonil)fenil]metanosulfonamida (13-4, YHS-27) como material de partida, se sintetizó 3-(metoxicarbonil)-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-7, YHS-176) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 60%, sólido amarillo pálido, pf = 112-115°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,67 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 8,14 (dd, 1 H, *J* = 2, 8,6 Hz), 7,82 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 3,99 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H)

Etapa 99-3 Preparación de oxima de 3'-(metoxicarbonil)-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-10, YHS-180)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 97-2 excepto por el uso de 3-(metoxicarbonil)-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-7) como material de partida, se sintetizó oxima de 3'-(metoxicarbonil)-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-10, YHS-180) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 82%, sólido blanco, pf = 136-137°C

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 10,54 (s a, 1 H), 8,32 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,85 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 7,76 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 3,96 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H)

Etapa 99-4. Preparación de 1-[3-(metoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-13, YHS-181)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 97-3 excepto por el uso de oxima de 3'-(metoxicarbonil)-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-10) como material de partida, se sintetizó 1-[3-(metoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-13, YHS-181) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 65%, aceite incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,07 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,70 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,58 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 8,6 Hz), 4,18 (q, 1 H, *J* = 6,6 Hz), 3,94 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,41 (d, 3 H, J = 6,6 Hz)

Ejemplo 100. Preparación de 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (14-3, CHK-570)

Etapa 100-1. Preparación de *N*-{1-[3-metoxi-4(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (14-1, CHK-567)

A un ácido 2-(3-metoxi-4-metilsulfonilamino)propiónico (260 mg) en tolueno (4 ml) se le añadió difenilfosforilazida (0,25 ml), trietilamina (0,33 mmol), se sometió a reflujo durante 30 min, se trató con alcohol bencílico (1,5 ml). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 5 h Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando EtOAC·hexanos dando *N*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (14-1, CHIC-567).

Rendimiento del 72%, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,47 (d, 1 H, *J* = 8,3), 7,34 (s a, 5 H), 6,90 (d a, 1 H, *J* = 8,3), 6,85 (s a, 1 H), 6,73 (s a, 1 H), 5,08 (dd de AB, 2 H), 5,02 (s a, 1 H), 4,81 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz)

Etapa 100-2 Preparación de 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (14-3, CHK-570)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-2 excepto por el uso de *N*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (14-1) como material de partida, se sintetizó 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (14-3, CHK-570) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 97% rendimiento, aceite incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,45 (d, 1 H, *J* = 8,3), 6,97 (d, 1 H, *J* = 1,7 Hz), 6,90 (dd, 1 H, *J* = 1,7, 8,3 Hz), 4,13 (q, 1 H, *J* = 6,8 Hz), 3,90 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 1,38 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz)

Ejemplo 101 Preparación de 1-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (14-4)

Etapa 101-1. Preparación de *N*-{1-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (14-2)

El *N*-{1-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (14-2) se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo anterior 100-1

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,47 (d, 1 H), 7,34 (s a, 5 H), 6,90 (d a, 1 H), 6,85 (s a, 1 H), 6,73 (s a, 1 H), 5,08 (dd de AB, 2 H), 5,02 (s a, 1 H), 4,81 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 1,47(d,3 H)

Etapa 101-2. Preparación de 1-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (14-4)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-2 excepto por el uso de *N*-{1-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (14-2) como material de partida, se sintetizó 1-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (14-4) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 4,15 (q, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 1,40 (d, 3 H)

Ejemplo 102: Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-1, LJO-328)

Una mezcla de 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-11, 1 mmol) y isotiocianato (1 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O y se extrajo con EtOAc varias veces Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H_2O y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc hexanos (1.1) as como eluyente dando *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-1, LJO-328)

Rendimiento del 93%, sólido blanco, pf = 175°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,04 Hz), 7,36 (d, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,0-7,05 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 5,95 (s a, 2 H), 5,17 (s a, 1 H), 4,56 (d, 2 H, *J* = 5,1 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,46 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 1,31 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 438 (MH^+)

Ejemplo 103 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-2, CHK-992)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 102 excepto por el uso de 2-amino-5-yodobenzoato de metilo (13-2) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-2, CHK-992) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 92%, sólido blanco, pf = 165°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,59 (d, 1 H), 7,36 (d, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,1-7,18 (m, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 5,93 (s a, 1 H), 5,16 (s a, 1 H), 4,57 (s a, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 1,46 (d, 3 H), 1,31 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 455 (MH^+)

Ejemplo 104. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-3, CHK-575)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 67 excepto por el uso de 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (14-3) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-3, CHK-575) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 91%, sólido blanco, pf = 80-82°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (d, 1 H, *J* = 8,04 Hz), 7,31 (d, 2 H), 7,03 (d, 2 H), 6,75-6,85 (m, 3 H), 6,14 (s a, 2 H), 5,80 (s a, 2 H), 4,93 (s a, 1 H), 4,58 (ddd de AB, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 1,49 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 450 (MH^+)

Ejemplo 105 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-(metoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-4,YHS-187)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 102 excepto por el uso de *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)metanosulfonamida (13-3) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-(metoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-4, YHS-187) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 70%, sólido blanco, pf = 132-135°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,99 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,31 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,41 (dd, 1 H, *J* = 8,6, 2,2 Hz), 7,33 (d, 2 H), 7,11 (d, 2 H), 6,04 (s a, 1 H), 5,90 (s a, 1 H), 5,15 (s a, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,48 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 478 (MH^+)

Ejemplo 106. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-carboxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-5,YHS-209)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 1-4 excepto por el uso de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-(metoxicarbonil)-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-4) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-carboxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-5, YHS-209) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 72%, sólido blanco, pf = 189-192°C

^{1}H RMN (CD_3OD) δ 8,00 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,49 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,35 (dd, 1 H, *J* = 8,6, 2,2 Hz), 7,22 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 6,78 (s a, 1 H), 5,34 (s a, 1 H), 4,64 (d, 1 H, *J* = 14 Hz), 4,47 (d, 1 H, *J* = 15 Hz), 2,88 (s, 3 H), 1,38 (d, 3 H, *J* = 7 Hz), 1,19 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 464 (MH^+)

Ejemplo 107. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-5, SU-388)

Etapa 107-1 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-[(1R)-1-(4-nitrofenil)etil]tiourea (16-1, SU-354)

A una disolución agitada de clorhidrato de (R o S)-α-metil-4-nitrobencilamina (203 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) anhidro se le añadió trietilamina (0,28 ml, 2 mmol) a temperatura ambiente. Cuando la mezcla de reacción se volvió clara, se añadió isotiocianato (1 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente Se evaporó la mezcla mediante rotavapor y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc·hexanos como eluyente dando *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-5, SU-388)

Rendimiento del 98%, aceite incoloro pegajoso

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (d, 2 H, *J* = 8,76 Hz), 7,34 (d a, 4 H), 7,14 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz), 6,21 (s a, 2 H), 5,37 (s a, 1 H), 4,54 (m, 2 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 7,05 Hz), 1,30 (s, 9 H)

Etapa 107-2 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-[(1R)-1-(4-aminofenil)etil]tiourea (16-3, SU-358)

Se lijó papel de aluminio (0,05 mm de espesor, 406 mg, 15 mmol) con papel de lija, se cortó en cuadrados de 0,5 cm, y se pesó en el matraz de reacción. Se grabó el aluminio con una disolución de hidróxido de KOH al 5% hasta que tuvo lugar un desprendimiento vigoroso H_2 y después se retiró la solución básica mediante decantación Se aclaró el Al con H_2 y se cubrió con disolución de $HgCl_2$ al 0,5% durante 2 min. Se eliminó la disolución de $HgCl_2$ por vertido y se lavó el Al con H_2O Se reintrodujo la disolución de $HgCl_2$ durante 2 min y se decantó la disolución Se lavó el Al con H_2O seguido de etanol y dietil éter varias veces Se añadió una disolución de nitro (0,5 mmol) en dietil éter (5 ml) a la amalgama preparada recientemente y después se introdujo una gota de H_2O y se sometió a reflujo la mezcla durante 10 minutos. Después de completarse la reacción por TLC, se concentró la mezcla a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel

141
142

de sílice con EtOAc hexanos como eluyente dando *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-[(1R)-1-(4-aminofenil)etil]tiourea (16-3, SU-358).

Rendimiento del 67%, aceite amarillo tenue

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,29 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,04 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,99 (d, 2 H, J = 8,04 Hz), 6,63 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,16 (s a, 1 H), 5,73 (s a, 1 H), 4,69 (s a, 1 H), 4,60 (d, 2 H, *J* = 4,86 Hz), 3,69 (s a, 2 H), 1,45 (d, 3 H, *J* = 6,84 Hz), 1,30 (s, 9 H)

Etapa 107-3 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-5 SU-388)

Una solución fría de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-[(1R)-1-(4-aminofenil)etil]tiourea (16-3, 0,25 mmol) en piridina (2 ml) a 0°C se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,3 mmol) y se agitó durante 10 min a 0°C Tras el tratamiento final acuoso, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna ultrarrápida con EtOAc hexanos como eluyente

Rendimiento del 75%, sólido blanco, pf =101°C

Los datos espectrales del compuesto 16-5 son idénticos a los del compuesto 15-1

[α] = - 13,34 (*CHCl*$_3$, c =1,075)

Ejemplo 108· Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-6, SU-400)

Etapa 108-1 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-[(1S)-1-(4-nitrofenil)etil]tiourea (16-2, SU-366)

Se preparó el *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N*-[(1S)-1-(4-nitrofenil)etil]tiourea (16-2, SU-366) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 107-1 anterior

Un aceite blanco pegajoso

Los datos espectrales del compuesto 16-2 son idénticos a los del compuesto 16-1.

Etapa 108-2 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-[(1S)-1-(4-aminofenil)etil]tiourea (16-4, SU-394)

Se preparó el *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-[(1S)-1-(4-aminofenil)etil]tiourea (16-4, SU-394) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 107-1 anterior

Un aceite amarillo tenue

Los datos espectrales del compuesto 16-4 son idénticos a los del compuesto 16-3.

Etapa 108-3 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-6, SU-400)

Se preparó el *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-6, SU-400) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 107-1 anterior.

Rendimiento del 75%, sólido blanco, pf = 101°C

Los datos espectrales del compuesto 16-6 son idénticos a los del compuesto 15-1.

$[\alpha]$ = + 10,60 ($CHCl_3$, c =1,075)

Ejemplo 109. Preparación de (R)-*N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (17-3, CJU-032)

Etapa 109-1 Preparación de (R)-sulfonamida (17-1)

A una disolución de $Ti(OEt)_4$ 0,5 M (0,3 ml, 1,44 mmol) y *N*-(4-acetil-2-fluorofenil)-metanosulfonamida (0,2 g, 0,87 mmol) en THF (5 ml) en una atmósfera de N_2 se le añadió (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (0,087 g, 0,72 mmol) y se calentó la mezcla (70 °C). Al finalizar, tal como se determinó por TLC, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y después hasta -40 °C antes de canularse gota a gota en una disolución a -40 °C de $NaBH_4$ (0,109 g 2,88 mmol). Se agitó la mezcla a -40 °C durante 12 h, y después se añadió MeOH gota a gota hasta que no se desprendió más gas La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de Celite y se lavó torta de filtración con EtOAc. Se lavó el filtrado con salmuera, y la fase de salmuera se extrajo con EtOAc. Se secaron las partes orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. Tras una cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano/EtOAc), se aisló la (R)sulfonamida (0,105 g, 0,31 mmol, 36%)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,19 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 6,97 (s a, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 3,50 (d, 1 H, *J* = 3,8 Hz), 3,04 (s, 3 H), 1,75 (s a, 1 H), 1,51 (d, 3 H, *J* = 6,5 Hz), 1,25 (s, 9 H)

Etapa 109-2. Preparación de hidroclorato de (R)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (17-2)

A una (R)-sulfonamida (0,105 g, 0,31 mmol) se le añadió una disolución de dioxano 1:1 (v/v) de MeOH y HCl (4,0 M, 0,22 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró hasta casi la sequedad Se añadió dietil éter para precipitar el clorhidrato de amina. Entonces eliminó el precipitado por filtración y se lavó con dietil éter para proporcionar clorhidrato de (R)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (17-2, 0,059 g, 0,22 mmol, 70%, 96,11% de e.e.) analíticamente puro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 9,71 (s a, 1 H), 8,60 (s a, 3 H), 7,52 (dd, 1 H, *J* = 1,9, 11,8 Hz), 7,42 (t, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,33 (dd, 1 H, *J* = 1,8, 8,4 Hz), 4,39 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 1,49 (d, 3 H, *J* = 6,5 Hz)

Etapa 109-3. Preparación de *N*-{4-{1-[3-(4-*terc*-butil-bencil)-tioreido]etil}-2-fluoro-fenil}-metanosulfonamida (17-3, CJU-032)

A una disolución agitada de clorhidrato de 4-[4-(1-amino-etil)-2-fluoro-fenil]-metanosulfonamida (0,020 g, 0,075 mmol) en DMF (1 ml), se le añadieron Et_3N (13 µl, 0,09 mmol), 1-*terc*-butil-4-isotiocianatometilbenceno (15 mg, 0,075 mmol) en el orden escrito. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente Y luego se extrajo la disolución de reacción mediante EtOAc y se lavó la fase orgánica con H_2O, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se aisló tras cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano/EtOAc), *N*-{4-{1-[3-(4-*terc*-butil-bencil)-tioreido]-etil}-2-fluoro-fenil}metanosulfonamida (26 mg, 0,06 mmol, 85%)

[α] -19,24 (c 0,7, $CHCl_3$), % de e e del 98,41%

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,42 (t, 1 H, *J* = 9,0 Hz), 7,35 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 7,00 (m, 2 H), 6,90 (s a, 1 H), 6,45-6,10 (s a, 2 H), 5,18 (s a, 1 H), 4,54 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 1,43 (d, 3 H, *J* = 3 0 Hz), 1,29 (s, 9 H)

Ejemplo 110 Preparación de (S)-*N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (17-6, CJU-039)

Etapa 110-1. Preparación de (S)-sulfonamida (17-4)

Se preparó el compuesto 17-4 a partir de (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 109-1

Rendimiento del 31%

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,47 (m, 1 H), 7,26 (s a, 1 H), 7,17-7,08 (m, 2 H), 4,48 (m, 1 H), 3,54 (d, 1 H, *J* = 3,8 Hz), 2,99 (s, 3 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 6,5 Hz), 1,21 (s, 9 H)

Etapa 110-2. Preparación de clorhidrato de (S)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (17-5)

Se preparó el compuesto 17-5 a partir de (S)-sulfonamida (17-4) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 109-2.

Rendimiento del 88%, 97,9 % de e.e.

Los datos espectrales son idénticos a los del 17-2.

Etapa 110-3. Preparación de (S)-*N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (17-6, CJU-039)

Se preparó el compuesto 17-6 a partir de clorhidrato de (S)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (17-5) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5.

Rendimiento del 80%, [α] = 16,04 (c 0,7, $CHCl_3$), 97,76 % de e e

Los datos espectrales son idénticos a los del 17-3

Ejemplo 111: Preparación de *N*-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-1, MK 229)

Se preparó la *N*-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-1) mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 84%, sólido blanco, pf = 62-64ºC

[α] = -10,8 ($CHCl_3$, c 1,0)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,1-7,35 (m, 9 H), 6,61 (s a, 1 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,15 (t a, 1 H), 4,82 (s a, 11-1), 4,10 (dd, 1 H, *J* = 11,7, 3,3 Hz), 3,6-3,75 (m, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 2,55 (dd, 1 H), 2,54 (dd, 1 H), 2,36 (dd, 1 H), 2,29 (s a, 1 H), 1,49 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz), 1,21 (m, 9 H)

EM (EI) *m/z* 505 (M^+)

Ejemplo 112· Preparación de *N*-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-2, MK-202)

Se preparó el *N*-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-2) mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 76%, sólido blanco, pf = 58-62ºC

[α] = +2,04 ($CHCl_3$, c 1,0)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,1-7,35 (m, 9 H), 6,37 (s a, 1 H), 6,11 (s a, 1 H), 4,80 (s a, 1 H), 3,7-3-9 (m, 2 H), 3,58 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,54 (ddd, 2 H), 2,17 (s a, 1 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz), 1,21 (m, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 506 (MH^+)

Ejemplo 113 Preparación de *N*-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-3, MK-230)

Se preparó el *N*-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-3) mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 81%, sólido blanco, pf = 58-62ºC

[α] = -2,48 ($CHCl_3$, c 1,0)

Los datos espectrales del compuesto 18-3 son idénticos a los del compuesto 18-2.

Ejemplo 114: Preparación de *N*-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1S)-1[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-4, MK-228)

Se preparó el *N*-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-4) mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 88%, sólido blanco, pf = 62-64°C

$[\alpha]$ = +11,61 ($CHCl_3$, c 1,0)

Los datos espectrales del compuesto 18-3 son idénticos a los del compuesto 18-1

EM (FAB) *m/z* 506 (MH^+)

Ejemplo 115: Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-5, LJO-388)

Se preparó la *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-5) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 87%, sólido blanco, pf = 77°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,15-7,35 (m, 4 H), 6,8-7,05 (m, 4 H), 6,36 (s a, 1 H), 6,18 (s a, 1 H), 4,79 (s a, 1 H), 3,55-3,75 (s a, 3 H), 3,12 (m, 1 H), 2,95-3,0 (s, 3 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,1-2,3 (m, 7 H), 1,4-1,5 (m, 3 H), 1,20 (m, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 534 (MH^+)

Ejemplo 116: Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-6, SU-472)

Se preparó la *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-6) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Sólido blanco,

Los datos espectrales del compuesto 18-6 eran idénticos a los del compuesto 18-5.

Ejemplo 117: Preparación de *N*-[(2R)-2-(3,4-dimetilbencil)-3(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil] etil}tiourea (18-7, SU-512)

Se preparó la *N*-[(2R)-2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-7) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,34 (d a, 2 H), 7,19 (d a, 2 H), 6,7-7,05 (m, 3 H), 6,29 (s a, 1 H), 6,15 (s a, 1 H), 4,81 (s a, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,5-3,75 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,1-2,3 (m, 7 H), 1,4-1,5 (d, 3 H), 1,21 (m, 9 H)

Ejemplo 118 Preparación de *N*-[(2S)-2-(3,4-dimetilbencil)-3(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-8)

Se preparó la *N*-[(2S)-2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-8) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,33 (d a, 2 H), 7,18 (d a, 2 H), 6,72-7,05 (m, 3 H), 6,28 (s a, 1 H), 6,12 (s a, 11-1), 4,80 (s a, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,5-3,75 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,1-2,3 (m, 7 H), 1,4-1,5(d, 3 H), 1,22 (m, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 534 (MH^+)

Ejemplo 119 Preparación de *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-9, LJO-401)

Se preparó la *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-9) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 84%, sólido blanco, pf = 87°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,0-7,35 (m, 8 H), 6,43 (s a, 1 H), 6,19 (s a, 1 H), 4,83 (s a, 1 H), 3,55-3,75 (s a, 3 H), 3,1-3,3 (m, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 1,4-1,5 (m, 3 H), 1,28 (s, 9 H), 1,20 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 562 (MH^+)

Ejemplo 120: Preparación de *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-10, MK-296)

Se preparó la *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-10) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 88%, sólido blanco, pf = 88-90°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,25-7,35 (m, 4 H), 7,15-7,23 (m, 2 H), 7,0-7,1 (m, 2 H), 6,36 (s a, 1 H), 6,15 (s a, 1 H), 4,84 (s a, 1 H), 3,5-3,9 (m, 3 H), 3,1-3,3 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,3-2,55 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 1,48 (m, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 1,29 (s, 9 H), 1,21 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 562 (MH^+)

Ejemplo 121. Preparación de *N*-[(2R)-2-(4-*terc*-butilbencil)-3(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-11, MK-334)

Se preparó la *N*-[(2R)-2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-11) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 88%, sólido blanco, pf = 85-87°C

$[\alpha]$ = -17,3 (c 1,00, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,28-7,36 (dd, 4 H), 7,19 (d, 2 H), 7,03 (d, 2 H), 6,80 (s a, 1 H), 6,34 (s a, 1 H), 6,15 (t a, 1 H), 4,84 (s a, 1 H), 4,08 (dd, 1 H, *J* = 3,8, 11,7 Hz), 3,55-3,7 (m, 2 H), 3,24 (ddd, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,50 (dd, 1 H), 2,34 (dd, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 1,48 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 1,29 (s, 9 H), 1,21 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 562 (MH^+)

Ejemplo 122 Preparación de *N*-[(2S)-2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-12, MK-298)

Se preparó la *N*-[(2S)-2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-12) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 86%, sólido blanco, pf = 88-90°C

$[\alpha]$ = -3,77 (c 1,00, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,25-7,35 (dd, 4 H), 7,18 (d, 2 H), 7,05 (d, 2 H), 6,47 (s a, 1 H), 6,15 (s a, 1 H); 4,84 (s a, 1 H), 3,55-3,9 (m, 3 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,52 (ddd de AB, 2 H), 2,16 (m, 1 H), 1,47 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 1,29 (s, 9 H), 1,21 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 562 (MH^+)

Ejemplo 123: Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-13, LJO-344)

Se preparó la *N*-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-13) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 76%, sólido blanco, pf = 73°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (m, 1 H), 6,8-7,2 (m, 5 H), 6,75 (s a, 1 H), 6,30 (s a, 1 H), 6,22 (s a, 1 H), 4,89 (s a, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 3,6-3,9 (m, 2 H), 3,10 (m, 1 H), 3,0 (m, 3 H), 2,45-2,65 (m, 2 H), 2,15-2,3 (m, 7 H), 1,4-1,5 (m, 3 H), 1,22 (m, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 552 (MH^+)

Ejemplo 124 Preparación de *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-14, LJO-366)

Se preparó la *N*-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-14) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 73%, sólido blanco, pf = 78°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (m, 1 H), 7,0-7,35 (m, 6 H), 6,53 (s a, 1 H), 6,24 (t a, 1 H), 6,17 (s a, 1 H), 4,92 (s a, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 3,6-3,9 (m, 2 H), 3,10 (m, 1 H), 3,0 (m, 3 H), 2,4-2,6 (m, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 1,4-1,5 (m, 3 H), 1,29 (m, 9 H), 1,22 (m, 9 H) EM (FAB) *m/z* 580 (MH})

Ejemplo 125: Preparación de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-13, SU-692)

Etapa 125-1 Preparación de (2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil amina (19-1, YHS-43)

A una disolución de (2R)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)fenilalaniol (3,323g) que se encuentra en el mercado en cloruro de metileno (50 ml) se le añadió trietilamina (7,4 ml) y cloruro de pivaloílo (2,4 ml) Se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente, 50 °C y luego durante 10 min a temperatura ambiente Se purificó directamente la mezcla mediante cromatográfica en columna utilizando EtOAc hexanos (1 4) como eluyente dando compuesto éster Y luego se diluyó el compuesto de la reacción en cloruro de metileno (10 ml) y se agitó ácido trifluoroacético (2,5 ml) Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a vacío dando (2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil amina (19-1, YHS-43).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,15-7,38 (m, 5 H), 4,22 (dd de AB, 2 H), 3,73 (s a, 1 H), 3,03 (ddd de AB, 2 H), 1,22 (s, 9 H)

Etapa 125-2 Preparación de (2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil isotiocianato (19-3, SU-684)

Se añadió una disolución de (2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propilamina (19-1, 1mmol) y Et_3N (1 mmol) en DMF (1 ml) gota a gota en una disolución previamente disuelta 1,1-tiocarbonildiimidazol (1,2 mmol) en DMF (2 ml) a 50°C a lo largo de 1 min Se agitó la mezcla durante 1 min a 50°C y luego durante 10 min a temperatura ambiente Se purificó directamente la mezcla mediante cromatográfica en columna utilizando EtOAc : hexanos (1.5) como eluyente dando (2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propilisotiocianato (19-3, SU-684)

Rendimiento del 89%, aceite incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,15-7,35 (m, 5 H), 4,22 (dd, 1 H, *J* = 2,7, 10 Hz), 4,02-4,12 (m, 2 H), 2,94 (d, 2 H, *J* = 6,3 Hz), 1,25 (s, 9 H)

Etapa 125-3. Preparación de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-5, SU-688)

A una disolución con agitación de clorhidrato de (R o S)-α-metil-4-nitrobencilamina (1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se le añadió Et_3N (1,1 mmol) a temperatura ambiente Se agitó la mezcla durante 10 minutos Cuando la mezcla de reacción se volvió clara, se añadió isotiocianato (1 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc hexanos (1:2 a 1:1).

Rendimiento del 81 %, aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,15 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,45 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,15-7,35 (m, 5 H), 6,60 (s a, 1 H), 6,08 (s a, 1 H), 5,22 (s a, 1 H), 4,47 (s a, 1 H), 4,13 (dd, 1 H, *J* = 3, 11,8 Hz), 3,86 (dd, 2 H, *J* = 5,6, 11,8 Hz), 2,96 (dd, 1 H, *J* = 5,85, 13,5 Hz), 2,80 (dd, 1 H, *J* = 7,3, 13,5 Hz), 1,49 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,16 (s, 9 H)

Etapa 125-4 Preparación de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil-*N'*-[(R)-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-9, SU-690)

Se lijó papel de aluminio (0,05 mm de espesor, 328 mg, 12,174 mmol) con barra de arena, se cortó en cuadrados de 0,5 cm y se grabó con una disolución de hidróxido de KOH al 5 % hasta que se produjo una evolución enérgica de H2. Se eliminó la disolución básica mediante decantación y se aclaró el Al con H_2O dos veces y se cubrió con una disolución de $HgCl_2$ al 0,5 % durante 2 minutos. Se vertió fuera el cloruro mercúrico, se lavó el Al con H_2O dos veces y, se reintrodujo disolución de $HgCl_2$ durante 2 minutos. Una vez más se decantó la disolución de $HgCl_2$, se lavó el Al con H_2O varias veces seguido de etanol dietil éter varias veces. Se añadió una disolución de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-□-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-5, 180 mg, 0,406 mmol) en dietil éter (10 ml) a la amalgama recién preparada luego se introdujo H_2O (3 gotas) se sometió la mezcla a reflujo durante 30 minutos Después de que se completó la reacción mediante CCF, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo de vidrio con $MgSO_4$ dispersado (0,7 cm) sobre Celite 545 (0,7 cm) Se evaporó el filtrado mediante un evaporador rotativo para secarlo mediante una bomba de vacío

Rendimiento del 96%, aceite incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,15-7,35 (m, 5 H), 7,00 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,63 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,30 (s a, 1 H), 5,70 (s a, 1 H), 4,75 (s a, 1 H), 4,52 (s a, 1 H), 3,96 (dd, 1 H,

150
149

J = 3, 11,2 Hz), 3,79 (dd, 2 H, *J* = 4,6, 11,2 Hz), 2,97 (dd, 1 H, *J* = 5,85, 13,9 Hz), 2,77 (dd, 1 H, *J* = 8, 13,9 Hz), 1,41 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,16 (s, 9 H)

Etapa 125-5 Preparación de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-13, SU-692)

Se trató una disolución de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-9, 0,5 mmol) en piridina (2 ml) a 0°C gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (0,75 mmol) y se agitó durante 10 minutos a 0°C Se purificó directamente la mezcla mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc . hexanos (1·1) como eluyente hasta *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-13, SU-692)

Rendimiento del 92%, sólido amarillo pálido, pf = 59-61°C, [α] = +18,1 (c 1,00, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,1-7,35 (m, 9 H), 6,62 (s a, 1 H), 5,88 (s a, 1 H), 4,84 (s a, 1 H), 4,65 (s a, 1 H), 4,00 (d a, 1 H), 3,76 (dd, 2 H, *J* = 4,6, 11,2 Hz), 2,9-3,05 (m, 4 H), 2,80 (dd, 1 H, *J* = 7,1, 13,4 Hz), 1,46 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,18 (s, 9 H)

EM(FAB) *m/z* 492 (MH^+)

Ejemplo 126 Preparación de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)benciltiourea (19-14, SU-704)

Etapa 126-1. Preparación de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-(R)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-6, SU-698)

Se preparó la *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-6) mediante un procedimiento similar al descrito en los ejemplos 125-1, 125-2 y 125-3 anteriores.

Rendimiento del 94%, sólido amarillo pálido, pf = 99-100°C

Los datos espectrales de este compuesto eran idénticos a los del compuesto 19-5

Etapa 126-2 Preparación de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-(R)-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-10, SU-702)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 125-4 excepto por el uso de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-6) como material de partida, se sintetizó *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-10, SU-702) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 97%, aceite amarillo

Los datos espectrales de este compuesto eran idénticos a los del compuesto 19-9.

Etapa 126-3. Preparación de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)benciltiourea (19-14, SU-704)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 125-5 excepto por el uso de oxima de 3'-(Metoxicarbonil)-4'-(metilsulfonilamino)acetofenona (13-10) como material de partida, se sintetizó *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-14, SU-704) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 51 %, sólido amarillo, pf = 61-64°C, [α] = -10,9 (c 1,00, $CHCl_3$)

Los datos espectrales de este compuesto eran idénticos a los del compuesto 19-13.

EM (FAB) *m/z* 492 (MH^+)

Ejemplo 127: Preparación de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-15, SU-720)

Etapa 127-1. Preparación de (2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propilamina (19-2, YES-45)

Se preparó la (2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propilamina (19-2, YHS-45) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 125-1 anterior.

Rendimiento del 94%, aceite amarillo pálido

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,15-7,38 (m, 5 H), 4,22 (dd de AB, 2 H), 3,73 (s a, 1 H), 3,03 (ddd de AB, 2 H), 1,22 (s, 9 H)

Etapa 127-2. Preparación de isotiocianato de (2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propilo (19-4, SU-686)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 92-2 excepto por el uso de (2S)-3-fenil1-pivaloiloxi-2-propilamina (19-2) como material de partida, se sintetizó isotiocianato de (2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propilo (19-4, SU-686) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 89%, aceite incoloro

Los datos espectrales de este compuesto 19-4 eran idénticos a los del 19-3

Etapa 127-3. Preparación de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-7, SU-714)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 125-3 excepto por el uso de (2S)-3-fenil1-pivaloiloxi-2-propilamina (19-2) como material de partida, se sintetizó *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-7, SU-714) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 78%, sólido blanco, pf =100-101°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,18 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,05-7,3 (m, 5 H), 6,64 (s a, 1 H), 6,12 (s a, 1 H), 5,12 (s a, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 4,19 (dd, 1 H, *J* = 4,9, 11,6 Hz), 4,00 (dd, 2 H, *J* = 4,1, 11,6 Hz), 2,94 (dd, 1 H, *J* = 5,34, 13,4 Hz), 2,64 (s a, 1 H), 1,55 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,19 (s, 9 H)

Etapa 127-4 Preparación de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[S-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-11, SU-716)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 92-4 excepto por el uso de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-7) como material de partida, se sintetizó *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-11, SU-716) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 86%, aceite amarillo pálido

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 6,95-7,25 (m, 7 H), 6,67 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,42 (d, 1 H, *J* = 5,1 Hz), 5,80 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 4,83 (s a, 1 H), 4,53 (s a, 1 H), 4,07 (dd, 1 H, *J* = 5,1, 11,7 Hz), 3,94 (dd, 2 H, *J* = 3,9, 11,7 Hz), 3,60 (s a, 2 H), 2,84 (dd, 1 H, *J* = 5,4, 13,7 Hz), 2,49 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 13,7 Hz), 1,44 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,20 (s, 9 H)

Etapa. 127-5. Preparación de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea 19-15 SU-720)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 125-5 excepto por el uso de *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-11) como material de partida, se sintetizó *N*-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-15, SU-720) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 93%, sólido amarillo pálido, pf = 61-64°C, [α] = +11,5 (c 1,00, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,45 (s a, 1 H), 7,15-7,3 (m, 7 H), 7,05 (d, 2 H, *J* = 6,3 Hz), 6,78 (s a, 1 H), 6,02 (s a, 1 H), 4,76 (s a, 2 H), 4,14 (dd, 1 H, *J* = 5,1, 11,7 Hz), 3,97 (dd, 2 H, *J* = 4,1, 11,7 Hz), 3,01 (s, 3 H), 2,89 (dd, 1 H, *J* = 5,4, 13,6 Hz), 2,55 (s a, 1 H), 1,50 (d, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,19 (s, 9 H)

EM(FAB) *m/z* 492 (MH^+)

Ejemplo 128· Preparación de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-16, SU-710)

Etapa 128-1 Preparación de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-8, SU-700)

Se preparó la *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-8, SU-700) mediante un método similar al descrito en el ejemplo 127-1, 127-2 y 127-3 anterior

Rendimiento del 82%, aceite amarillo

Los datos espectrales de este compuesto eran idénticos a los del compuesto 19-7

Etapa 128-2 Preparación de *N*-[(S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-12, SU-706)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 125-4 excepto por el uso de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-nitrobencil]tiourea (19-8) como material de partida, se sintetizó *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-12, SU-706) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 93%, aceite amarillo

Los datos espectrales de este compuesto eran idénticos a los del compuesto 19-11.

Etapa 128-3. Preparación de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-16, SU-710)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 125-5 excepto por el uso de *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-aminobencil]tiourea (19-12) como material de partida, se sintetizó *N*-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-*N'*-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-16, SU-710) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 85%, sólido blanco, pf = 59-61°C, [α] = -18,2 (c 1,00, $CHCl_3$)

Los datos espectrales de este compuesto eran idénticos a los del compuesto 19-15

EM (FAB) *m/z* 492 (MH^+)

Ejemplo 129 Preparación de *N*-(4-*t*-*but*ilbencil)-*N'*-[1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]propil]tiourea (20-12, LJO-399)

Etapa 129-1. Preparación de 2-fluoro-4-vinilanilina (20-1 LJO-324)

Se trató una disolución de 2-fluoro-4-yodoanilina (2,37 g, 10 mmol) en tolueno (50 ml) con tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,578 g, 0,5 mmol), tributil vinil-estaño (3,5 ml, 12 mmol) y una cantidad catalítica de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol. Después de

haberse calentado a 100ºC durante 1 h, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice utilizando EtOAc hexanos (1 5) como eluyente dando 2-fluoro-4-vinilanilina (20-1, LJO-324, 1,275 g, 93%) como un aceite amarillo

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,08 (dd, 1 H, *J* = 1,95, 12,4 Hz), 6,98 (dd, 1 H, *J* = 1,47 Hz, 8,04 Hz), 6,71 (t, 1 H, *J* = 9 Hz), 6,57 (dd, 1 H, *J* = 10,8, 17,5 Hz), 5,55 (d, 1 H, *J* = 17,5 Hz), 5,09 (dd, 1 H, *J* = 10,8 Hz), 3,75 (s a, 2 H)

Etapa 129-2 Preparación de *N*-(2-fluoro-4-vinilfenil)metanosulfonamida (20-2 LJO-325)

Se trató una disolución fría de 2-fluoro-4-vinilanilina (20-1, 0,96 g, 7 mmol) en piridina (10 ml) a 0ºC con cloruro de metanosulfonilo (0,644 ml, 8,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc varias veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentró el filtrado a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice utilizando EtOAc . hexanos (1:3) como eluyente dando *N*-(2-fluoro-4-vinilfenil)metanosulfonamida (20-2, LJO-325, 1,372 g, 91%) como un sólido blanco

pf=82ºC

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1 H, *J* = 8 Hz), 7,15-7,25 (m, 2 H), 6,64 (dd, 1 H, *J* = 10,7, 17,5 Hz), 6,50 (s a, 1 H), 5,72 (d, 1 H, *J* = 17,5 Hz), 5,32 (dd, 1 H, *J* = 10,7 Hz), 3,03 (s, 3 H)

Etapa 129-3 Preparación de *N*-(2-fluoro-4-formilfenil)metanosulfonamida (20-3 LJO-326)

Se trató una disolución de *N*-(2-fluoro-4-vinilfenil)metanosulfonamida (20-2, 1,076 g, 5 mmol) en acetona y agua (1 1, 20 ml) con a cantidad catalítica de tetraóxido de osmio (disolución al 4% en peso en hidroxiperóxido) y peryodato de sodio (2,139 g, 10 mmol). Después de haberse agitado a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró la mezcla en hasta un pequeño volumen a vacío El residuo se trató con disolución acuosa de trisulfato de sodio y luego se extrajo con EtOAc varias veces Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentró el filtrado a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice utilizando EtOAc . hexanos (1 2) como eluyente dando *N*-(2-fluoro-4-formilfenil)metanosulfonamida (20-3, LJO-326, 0,521 g, 48%) como un sólido blanco.

pf = 151°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 9,92 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,78 (t, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,65-7,74 (m, 2 H), 6,92 (s a, 1 H), 3,15 (s, 3 H)

Etapa 129-4. Preparación de *N*-[2-fluoro-4-(1-hidroxipropil)fenil]metanosulfonamida (20-4, LJO-337)

Se trató una disolución fría de *N*-(2-fluoro-4-formilfenil)metanosulfonamida (20-3, 0,424 g, 2 mmol) en THF (20 ml) a 0°C con un reactivo de Grignard (4 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro amónico, se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc varias veces Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice utilizando EtOAc · hexanos (1 1) como eluyente hasta *N*-[2-fluoro-4-(1-hidroxipropil)fenil]metanosulfonamida (20-4, LJO-337)

Rendimiento del 92% rendimiento, aceite incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1 H, *J* = 8,22 Hz), 7,19 (dd, 1 H, *J* = 1,8, 11,2 Hz), 7,12 (dd, 1 H, *J* = 1,8 Hz, 8 Hz), 6,45 (s a, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,87 (m, 1 H), 1,7-1,8 (m, 2 H), 0,93 (t, 3 H, *J* = 7,3 Hz)

Etapa 129-5 Preparación de *N*-[2-fluoro-4-(1-azidopropil)fenil]metanosulfonamida (20-8, LJO-397)

Se trató una disolución fría del alcohol (1 mmol) en tolueno (10 ml) a 0°C con difenilfosforilazida (0,26 ml, 1,2 mmol) seguida de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,18 ml, 1,2 mmol) y se agitó durante 2 h a 0°C. Después de agitarse durante 20 h más a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción en EtOAc Se lavó la fase orgánica con HCl al 5% (10 ml), agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró el filtrado a vacío Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice utilizando EtOAc hexanos (1.3) como eluyente dando *N*-[2-fluoro-4-(1-azidopropil)fenil]metanosulfonamida (20-8, LJO397)

Rendimiento del 91%, aceite incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,56 (t, 1 H, *J* = 8,04 Hz), 7,0-7,1 (m, 2 H), 6,70 (s a, 1 H), 4,34 (t, 1 H, *J* = 7,32 Hz), 3,03 (s, 3 H), 1,7-1,8 (m, 2 H), 0,93 (t, 3 H, *J* = 7,3 Hz)

Etapa 129-6 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]propil}tiourea (20-12, LJO-399)

Se hidrogenó una suspensión de la azida (1 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (50 mg) en MeOH (10 ml) con un globo de hidrógeno durante 1 h Se filtró la

mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en DMF (3 ml) y luego se añadió isotiocianato de 4-*terc*-butilbencil (0,205 g, 1 mmol). Después de haberse agitado a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc varias veces Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc · hexanos (1 1) como eluyente dando *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]propil}tiourea (20-12, LJO-399)

Rendimiento del 82%, sólido blanco, pf = 85°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,45 (t, 1 H, *J* = 8,04 Hz), 7,34 (d, 2 H, *J* = 8,04 Hz), 7,12 (d, 2 H, *J* = 8,04 Hz), 6,9-7,0 (m, 2 H), 6,76 (s a, 1 H), 6,24 (s a, 2 H), 4,88 (s a, 1 H), 4,55 (s a, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 1,7-1,8 (m, 2 H), 1,30 (s, 9 H), 0,82 (t, 3 H, *J* = 7,05 Hz)

EM (FAB) *m/z* 452 (MH^+)

Ejemplo 130 Preparación de *N'*-(4-*t*-butilbencil)-*N*-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]-2-metilpropil}tiourea (20-13, LJO-402)

Etapa 130-1 Preparación de *N*-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenil]metanosulfonamida (20-5 LJO-396)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 129-5 excepto por el uso de *N*-(2-fluoro-4-formilfenil)metanosulfonamida (20-3) como material de partida, se sintetizó *N*-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenil]metanosulfonamida (20-5, LJO-396) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 90%, aceite incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,28 Hz), 7,15 (dd, 1 H, *J* = 1,95, 11,2 Hz), 7,07 (dd, 1 H, *J* = 1,8 Hz, 8 Hz), 6,62 (s a, 1 H), 4,38 (d, 1 H, *J* = 6,36 Hz), 3,01 (s, 3 H), 1,80 (m, 2 H), 0,95 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 0,83 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz)

Etapa 130-2 Preparación de *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-metilpropil)fenil]metanosulfonamida (20-9 LJO-398)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 129-5 excepto por el uso de *N*-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenil]metanosulfonamida (20-5) como material de partida, se sintetizó *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-metilpropil)fenil]metanosulfonamida (20-9, LJO-398) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

Rendimiento del 85%, aceite incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,57 (t, 1 H, *J* = 8,07 Hz), 7,05-7,15 (m, 2 H), 6,64 (s a, 1 H), 4,15 (d, 1 H, *J* = 7,56 Hz), 3,05 (s, 3 H), 1,93 (m, 1 H), 0,99 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 0,81 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz)

Etapa 130-3 Preparación de *N'*-(4-*t*-butilbencil)-*N*-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]-2-metilpropil}tiourea (20-13, LJO-402)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 129-6 excepto por el uso de *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-metilpropil)fenil]metanosulfonamida (20-9) como material de partida, se sintetizó *N'*-(4-*t*-butilbencil)-*N*-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]-2-metilpropil}tiourea (20-13, LJO-402) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 87%, sólido blanco, pf = 84°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,45 (t, 1 H, *J* = 8,04 Hz), 7,36 (d, 2 H, *J* = 8,04 Hz), 7,14 (d, 2 H, *J* = 8,04 Hz), 6,85-6,95 (m, 2 H), 6,78 (s a, 1 H), 6,25 (s a, 2 H), 4,81 (s a, 1 H), 4,53 (s a, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 1,92 (m, 1 H), 1,30 (s, 9 H), 0,77 (m, 6 H)

EM (FAB) *m/z* 466 (MH^+)

Ejemplo 131 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil](fenil)metil}tiourea (20-14, LJO-403)

Etapa 131-1 Preparación de *N*-{2-fluoro-4-[hidroxi(fenil)metil]fenil}metanosulfonamida (20-6 LJO-330)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 129-4 excepto por el uso de reactivo de Grignard (R=Ph) de *N*-(2-fluoro-4-formilfenil)metanosulfonamida (20-3) como material de partida, se sintetizó *N*-{2-fluoro-4-[hidroxi(fenil)metil]fenil}metanosulfonamida (20-6, LJO-330) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas·

Rendimiento del 100%, sólido blanco, pf = 91°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8,25 Hz), 7,3-7,38 (m, 5 H), 7,22 (dd, 1 H, *J* = 1,6, 11,2 Hz), 7,17 (dd, 1 H, *J* = 1,6 Hz, 8 Hz), 6,46 (s a, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 1,99 (s a, 1 H)

Etapa 131-2 Preparación de *N*-{2-fluoro-4-[azido(fenil)metil]fenil}metanosulfonamida (20-10, LJO-335)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 129-5 excepto por el uso de *N*-{2-fluoro-4-[hidroxi(fenil)metil]fenil}metanosulfonamida (20-6) como material de partida, se sintetizó *N*-{2-fluoro-4-[azido(fenil)metil]fenil}metanosulfonamida (20-10, LJO-335) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 84%, sólido blanco, pf = 60°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,56 (t, 1 H, *J* = 8,25 Hz), 7,25-7,45 (m, 5 H), 7,1-7,15 (m, 2 H), 6,48 (s a, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 3,03 (s, 3 H)

Etapa 131-3 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil](fenil)metil}tiourea (20-14, LJO-403)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 129-6 excepto por el uso de *N*-{2-fluoro-4[hidroxi(fenil)metil]fenil}metanosulfonamida (20-6) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil](fenil)metil}tiourea (20-14, LJO-403) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 92%, sólido blanco, pf = 191°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,55 Hz), 7,25-7,4 (m, 7 H), 7,13 (d, 2 H, *J* = 8,04 Hz), 6,9-7,0 (m, 2 H), 6,51 (s a, 1 H), 6,30 (s a, 1 H), 6,23 (s a, 1 H), 4,58 (s a, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 1,31 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 500 (MH^+)

Ejemplo 132 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]-2-feniletil}tiourea (20-15, LJO-395)

Etapa 132-1 Preparación de *N*-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-feniletil)fenil]metanosulfonamida (20-7, LJO-336)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 129-4 excepto por el uso de reactivo de Grignard (R=Ph) de *N*-(2-fluoro-4-formilfenil)metanosulfonamida (20-3) como material de partida, se sintetizó *N*-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-feniletil)fenil]metanosulfonamida (20-7, LJO-336) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 94%, sólido amarillo, pf =123°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,54 (t, 1 H, *J* = 8,22 Hz), 7,1-7,35 (m, 7 H), 6,44 (s a, 1 H), 4,89 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,98 (ddd de AB, 2 H), 1,98 (d, 1 H, *J* = 2,9 Hz)

Etapa 132-2 Preparación de *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-feniletil)fenil]metanosulfonamida (20-11 LJO-394)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 129-5 excepto por el uso de *N*-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-2-feniletil)fenil]metanosulfonamida (20-7) como material de partida, se sintetizó *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-feniletil)fenil]metanosulfonamida (20-11, LJO-394) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 94%, sólido blanco, pf = 74°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,55 (t, 1 H, *J* = 8,04 Hz), 7,0-7,3 (m, 7 H), 6,62 (s a, 1 H), 4,66 (t, 1 H, *J* = 6,84 Hz), 3,04 (s, 3 H), 3,00 (ddd de AB, 2 H)

Etapa 132-3. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]-2-feniletil}tiourea (20-15, LJO-395)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 129-6 excepto por el uso de *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-feniletil)fenil]metanosulfonamida (20-11) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*- {1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]-2-feniletil}tiourea (20-15, LJO-395) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 93%, sólido blanco, pf =116°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,43 (t, 1 H, *J* = 8,04 Hz), 7,33 (d, 2 H, *J* = 8,04 Hz), 7,2-7,3 (m, 5 H), 7,06 (d, 2 H, *J* = 8,04 Hz), 6,9-7,0 (m, 2 H), 6,63 (s a, 1 H), 6,11 (s a, 1 H), 5,45 (s a, 1 H), 4,43 (s a, 2 H), 3,06 (d, 2 H, *J* = 5,6 Hz), 3,00 (s, 3 H), 1,31 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 514 (MH^+)

Ejemplo 133. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-metil-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-7, CHK 593)

Etapa 133-1. Preparación de *N*-{1-metil-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-1, CHK-582)

Se trató una disolución de ácido 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11, 1 mmol) en tolueno (6 ml) con tamiz molecular de 4A (200 mg), Et_3N (1,3 mmol) y difenilfosforilazida (1,3 mmol) y se calentó a 110°C durante 1 h Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió BnOH (20 mmol). Después se calentó la mezcla hasta 110°C durante 12 horas y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc hexanos como eluyente dando *N*-{1-metil-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-1, CHK-582)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,25-7,4 (m, 7 H), 7,12 (d a, 2 H), 6,60 (s a, 1 H), 5,22 (s a, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 1,65 (s, 6 H)

Etapa 133-2. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-metil-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-7, CHIC-593)

Se hidrogenó una suspensión de *N*-{1-metil-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-1, 0,5 mmol) y paladio sobre carbono al 5% (100 mg) en MeOH (10 ml) con un globo de hidrógeno durante 1 h. Después de evaporarse el disolvente mediante un evaporador rotativo, se disolvió el residuo en DMF (5 ml) y se trató con isotiocianato de 4-*t*-butilbencilo (0,5 mmol) Después de agitarse durante la noche, se hizo seguir un tratamiento final acuoso a la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc . hexanos como eluyente dando *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-metil-1-[4(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-7, CHIC-593)

Rendimiento del 94 %, sólido blanco, pf =161-164°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,42 (d, 2 H), 7,22 (dd, 4 H), 6,83 (s a, 1 H), 6,80 (d, 2 H), 6,63 (s a, 1 H), 5,23 (t a, 1 H), 4,58 (d, 2 H, *J* = 4,9 Hz), 2,97 (s, 3 H), 1,65 (s, 6 H), 1,28 (s, 9 H)

EM (FÁB) *m/z* 434 (MH^+)

Ejemplo 134 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-metil-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-8, CHK-660)

Etapa 134-1. Preparación de *N*-{1-metil-1-[3-fluoro-4(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-2, CHK-657)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 133-1 excepto por el uso de ácido 2-[3-fluoro-4(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (7-4) como material de partida, se sintetizó *N*-{1-metil-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (212, CHK-657) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,34 (s a, 5 H), 7,15-7,2 (m, 2 H), 6,45 (s a, 1 H), 5,18 (s a, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 1,63 (s, 6 H)

Etapa 134-2 Preparación de *N*-{1-metil-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-2, CHK-657)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 133-2 excepto por el uso de *N*-{1-metil-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-2) como material de partida, se sintetizó *N*-{1-metil-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-2, CHK-657) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 80%, sólido blanco, pf = 83-85°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,18-7,3 (m, 4 H), 6,86 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz), 6,50 (s a, 1 H), 5,20 (s a, 1 H), 4,59 (d, 2 H, *J* = 4,8 Hz), 2,98 (s, 3 H), 1,65 (s, 6 H), 1,29 (s, 9 H)

EM *m/z* 486 (MNa^+)

Ejemplo 135: Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-metil-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-9, CHK 629)

Etapa 135-1 Preparación de *N*-{1-metil-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-3, CHK-646),

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 133-1 excepto por el uso de ácido 2-(3-metoxi 4-(metilsulfonilamino)fenil)-2-metilpropiónico (8-12) como material de partida, se sintetizó *N*-{1-metil-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-3, CHK-646) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,44 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,34 (s a, 5 H), 6,98 (dd, 1 H, *J* = 2, 8,3 Hz), 6,91 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 6,74 (s a, 1 H), 5,21 (s a, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 1,65 (s, 6 H)

Etapa 135-2. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-metil-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-9 CHK-629)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 135-1 excepto por el uso de *N*-{1-metil-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}carbamato de bencilo (21-3) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-metil-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-9, CHK-629) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 69 %, sólido blanco, pf = 148-150°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,47 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,23 (d, 1 H), 6,94-7,0 (m, 2 H), 6,80 (d, 3 H), 6,50 (s a, 1 H), 5,31 (t, 1 H), 4,57 (d, 2 H, *J* = 5,1 Hz), 3,77 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 1,65 (s, 6 H), 1,29 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 464 (MH^+)

Ejemplo 136 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-7, CHK 579)

Etapa 136-1 Preparación de *N*-{1-[4(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}carbamato de bencilo (22-1 CHK-577)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 135-1 excepto por el uso de ácido 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7, CHK-530) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-metil-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-9, CHK-629) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 77%, sólido blanco, pf = 142-143°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,35 (s a, 5 H), 7,24 (d a, 2 H), 7,13 (d a, 2 H), 6,32 (s a, 1 H), 5,46 (s a, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 1,2-1,35 (m, 4 H)

Etapa 136-2 Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-7 CHK-579)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 133-2 excepto por el uso de ácido 1-[4(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-7, CHK-579) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 78 %, sólido blanco, pf = 110-113°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,33 (d, 2 H), 7,17 (m, 4 H), 7,05 (d, 2 H), 4,58 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 1,7-1,9 (m, 2 H), 0,85 (t, 2 H, *J* = 7,5 Hz)

EM (FAB) *m/z* 433 (M^++2)

Ejemplo 137: Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-11-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-8)

Etapa 137-1 Preparación de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}carbamato de bencilo (22-2)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 133-2 excepto por el uso de ácido 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (10-6) como material de partida, se sintetizó *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}carbamato de bencilo (22-2) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (t, 1 H), 7,35 (s a, 5 H), 6,90 (d, 1 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,68 (s a, 1 H, $NHSO_2$), 5,48 (s a, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 1,2-1,3 (m, 4 H)

Etapa 137-2. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-8)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 133-2 excepto por el uso de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}carbamato de bencilo (22-2) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-8) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,75-6,90 (m, 3 H), 6,23 (s a, 1 H), 5,80 (s a, 1 H), 4,58 (ddd, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 1,7-1,9 (m, 2 H), 1,30 (s, 9 H), 0,88 (t, 2 H)

EM (FAB) *m/z* 450 (MH^+)

Ejemplo 138: Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-9, CHK-631)

Etapa 138-1 Preparación de *N*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}carbamato de bencilo (22-3 CHK-627)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 133-1 excepto por el uso de ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8) como material de partida, se sintetizó *N*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}carbamato de bencilo (22-3, CHK-627) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 86%, sólido blanco, pf =100-103°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,42 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,35 (s a, 5 H), 6,88 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz), 6,82 (dd, 1 H, *J* = 1,8, 8,3 Hz), 6,68 (s a, 1 H), 5,46 (s a, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,91 (s, 3H), 1,2-1,3 (m, 4 H)

Etapa 138-2. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-9, CHK-631)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 133-2 excepto por el uso de ácido *N*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}carbamato de bencilo (22-3) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-9, CHK-631) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 86%, sólido blanco, pf = 100-103ºC

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,7-6,85 (m, 3 H), 6,20 (s a, 1 H), 5,78 (s a, 1 H), 4,58 (ddd, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 1,7-1,9 (m, 2 H), 1,30 (s, 9 H), 0,88 (t, 2 H, *J* = 7,5 Hz)

EM (FAB) *m/z* 463 (MH^++2)

Ejemplo 139. Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-1, MK-82)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 133-2 excepto por el uso de 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-11) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-1, MK-82) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Rendimiento del 83%, sólido blanco, pf = 95-98ºC

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,34 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,23 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,16 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,11 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 6,86 (s, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,31 (d, 2 H, *J* = 4,4 Hz), 2,97 (s, 3 H), 1,40 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (IE) *m/z* 403 (MH^+)

Ejemplo 140· Preparación de *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-1, MK-82)

Mediante un procedimiento similar al del ejemplo 102 excepto por el uso de 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etilamina (13-12) como material de partida, se sintetizó *N*-(4-*t*-butilbencil)-*N'*-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-1, MK-82) que tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas

Rendimiento del 70%, sólido blanco, pf = 152-154ºC

164
163

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,44 (t, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,34 (d a, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,18 (d a, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,0-7,08 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 4,30 (ddd, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 1,38 (d, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 422 (MH^+)

Ejemplo 141. Preparación de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)acetamida (24-1, KMJ-586)

Se preparó la *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)acetamida (24-1) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 36%, sólido blanco, pf = 134-136°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (t, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 7,39 (d a, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,18 (d a, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,92-7,02 (m, 2 H), 6,44 (s a, 1 H), 5,58 (d, 1 H, *J* = 7,8 Hz), 5,06 (m, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 1,37 (d, 3 H, *J* = 7 Hz), 1,33 (s, 9H)

EM (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Ejemplo 142 Preparación de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)propionamida (24-2, KMJ-552)

Se preparó la *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)propionamida (24-2) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 29%, sólido blanco, pf = 152-154°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,44 (t, 1 H, *J* = 8 Hz), 7,31 (d a, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,11 (d a, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,95-7,02 (m, 2 H), 6,82 (s a, 1 H), 5,72 (d, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 5,02 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 2,93 (t, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 2,50 (m, 2 H), 1,34 (d, 3 H, *J* = 7 Hz), 1,30 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Ejemplo 143. Preparación de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)-2-propenamida (24-3, KMJ-570)

Se preparó la *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)-2-propenamida (24-3) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 67%, sólido blanco, pf = 154-156°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,62 (d, 1 H, *J* = 15,5 Hz), 7,52 (t, 1 H, *J* = 8 Hz), 7,41 (dd, 4 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 6,54 (s a, 1 H), 6,37 (d, 1 H, *J* = 15,5 Hz), 5,88 (d, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 5,21 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,53 (d, 3 H, *J* = 7 Hz), 1,32 (s, 9 H)

EM (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Ejemplo 144: Preparación de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)propanamida (24-4, CHK-602)

Se preparó la *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)propanamida (24-4) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 70%, sólido blanco, pf = 176-177°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7, 47 (t, 1 H, *J* = 8 Hz), 6,9-7,1 (m, 5 H), 6,43 (s a, 1 H), 5,46 (d, 1 H), 5,03 (m, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 2,90 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 2,49 (dt, 2 H), 2,23 (d, 6 H, *J* = 3,8 Hz), 1,37 (d, 3 H, *J* = 7 Hz)

EM (FAB) *m/z* 393 (MH^+)

Ejemplo 145. Preparación de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenamida (24-5, CHK-651)

Se preparó la *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenamida (24-5) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 74%, sólido blanco, pf = 212-213°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,59 (d, 1 H, *J* = 15,6 Hz), 7,54 (t, 1 H, *J* = 8 Hz), 7,1-7,26 (m, 5 H), 6,46 (s a, 1 H), 6,35 (d, 1 H, *J* = 15,6 Hz), 5,77 (d, 1 H, *J* = 7,7 Hz), 5,22 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,27 (s a, 6 H), 1,53 (d, 3 H, *J* = 7 Hz)

EM (FAB) *m/z* 391 (MH^+)

Ejemplo 146 Preparación de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)propanamida (24-6, KMJ-534)

Se preparó la *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)propanamida (24-6) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 65%, sólido blanco, pf = 170-172°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (t, 1 H, *J* = 8 Hz), 7,23 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,10 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 6,92-7,0 (m, 2 H), 6,44 (s a, 1 H), 5,47 (d, 1 H), 5,03 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,94 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 2,48 (m, 2H), 1,38 (d, 3 H, *J* = 7 Hz)

EM (FAB) *m/z* 399 (MH^+)

Ejemplo 147 Preparación de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-2-propenamida (24-7, KMJ-558)

Se preparó la *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-2-propenamida (24-7) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior.

Rendimiento del 57%, sólido blanco, pf = 219-221°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,59 (d, 1 H, *J* = 15,7 Hz), 7,56 (t, 1 H, *J* = 8 Hz), 7,42 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,34 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,12-7,18 (m, 2 H), 6,44 (s a, 1 H), 6,37 (d, 1 H, *J* = 15,7 Hz), 5,77 (d, 1 H), 5,22 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,54 (d, 3 H, *J* = 7 Hz)

EM (FAB) *m/z* 397 (MH^+)

Ejemplo 148. Preparación de *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)butanamida (24-8, CHK-647)

Se preparó la *N*-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)butanamida (24-8) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-5 anterior

Rendimiento del 81%, pf = 152-154°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,52 (t, 1 H, *J* = 8 Hz), 6,85-7,1 (m, 5 H), 6,46 (s a, 1 H), 5,56 (d, 1 H, *J* = 7 Hz), 5,08 (m, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 2,58 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 2,23 (s, 6 H), 2,19 (t, 2 H, *J* = 7,9 Hz), 1,94 (m, 2 H), 1,44 (d, 3 H, *J* = 7 Hz)

EM (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Ejemplo experimental 1: Ensayo de afinidad de unión al receptor. Ensayo de unión al receptor 1 vanilloide

Cultivo celular

Se transfectó el plásmido pUHG102 VR1 en las células CHO que contenían el plásmido regulador pTet Off (Clontech) En estas células, se suprime la expresión del VR1 en presencia de tetraciclina pero se induce con la retirada del antibiótico Se aislaron clones estables en un medio de cultivo que contenía puromicina (10 μg/ml) y se mantuvieron en un medio de HAM F12 complementado con tetraciclina (1 μg/ml), geneticina 5 μg/ml, HEPES 25 mM, 10% de FBS Las células utilizadas para los ensayos se hicieron crecer en un medio de cultivo sin antibióticos durante 48 h antes de su uso Las células se sembraron en matraces de cultivo celular T75 en un medio sin antibióticos y se hicieron crecer hasta aproximadamente el 90% de confluencia Entonces se lavaron los matraces con PBS y se recogieron en 0,25% de tripsina, EDTA 1 mM. Se sedimentaron las células mediante centrifugación suave y se almacenaron a -20°C hasta el ensayo

Ensayo de unión competitiva

Los estudios de unión con [^{3}H]resiniferatoxina (RTX) se llevaron a cabo tal como se describió anteriormente con modificaciones menores (Szallasi et al , 1992)

Mezclas de ensayos de unión se colocaron sobre hielo y contenían [^{3}H] (RTX) 50 – 100 pM, diversas concentraciones de ligandos competitivos, BSA 0,25 mg/ml (fracción de Cohn V), y aproximadamente 5 x 10^5 células transfectadas con VR1 Se ajustó el volumen final a 350 µl con DPBS con Ca^{2+} y Mg^{2+} y albúmina sérica bobina (0,25 mg/ml) Se determinó unión no específica en presencia de RTX no radioactivo 100 nM Se inició la reacción de unión mediante la transferencia de las mezclas de ensayo a un baño de agua a 37°C y se determinó después de un periodo de incubación de 60 min mediante el enfriamiento de los tubos en hielo Para reducir la unión no específica, se añadió α-glucoproteína (200 µg/ml). Entonces se separó el RTX unido a la membrana del libre mediante la centrifugación de las membranas en una centrífuga de sobremesa Beckman 12 (15 min, máxima velocidad), se cortaron las puntas de los tubos que contenían los sedimentos, y se determinó la radioactividad mediante el contador de centelleo Se determinaron los parámetros de la unión en equilibrio (K_i y cooperatividad) mediante el ajuste de la ecuación de Hill con los valores medidos con la ayuda del programa MicroCal Origin 6 0

Preparación del compuesto

Se disolvieron las reservas iniciales en DMSO. Para los ensayos de unión, se diluyeron los compuestos en DPBS con Ca^{2+} y Mg^{2+} y albúmina sérica bobina 0,25 mg/ml. Para los ensayos de entrada de calcio, se diluyeron los compuestos en DMEM con albúmina sérica bobina 0,25 mg/ml.

Ejemplo experimental 2: Caracterización funcional de la actividad agonista / antagonista

Ensayo de entrada de $^{45}Ca^{2+}$

Se caracterizaron las moléculas para determinar si eran completamente agonistas, parcialmente agonistas, o antagonistas. Para los estudios de la captación de $^{45}Ca^{2+}$ por células CHO / VR1 (células en modo de impedir – "tet-off"), se sembraron las células en placas de 24 pocillos dando una densidad celular del 20-40% de la requerida para producir confluencia. Al día siguiente se cambió el medio para retirar la tetraciclina e inducir la expresión de VR1. Se realizaron los experimentos aproximadamente 36-40 horas después de la introducción Para el ensayo de captación de $^{45}Ca^{2+}$, se incubaron las células durante 5 min a 37°C en un volumen total de 400 µl de DMEM sin suero (que contenía $CaCl_2$ 1,8 mM) en presencia de BSA 0,25 mg/ml (Sigma), $^{45}Ca^{2+}$ 1 µCi/ml (5-30 Ci/g de ICN, CA), y concentraciones crecientes

del compuesto que se va a someter a prueba. Inmediatamente después de la incubación, se retiró el $^{45}Ca^{2+}$ extracelular mediante el lavado de las células tres veces con DPBS frío (que contenía $CaCl_2$ 1,8 mM) Entonces se añadieron 400 µl de tampón RIPA (Tris pH 7,4 50 mM, NaCl 150 mM, Tritón X-100 al 1%, SDS al 0,1%, desoxicolato de sodio al 1%) a cada pocillo con el fin de lisar las células. Se agitaron las placas lentamente durante 20 min, entonces se transfirieron 300 µl del lisado celular desde cada pocillo al interior de un vial de centelleo y se determinó la radioactividad mediante el contador de centelleo Para cada punto de datos en cada experimento se ensayaron cuatro pocillos Los datos de estos experimentos se analizaron mediante el ajuste por ordenador en la ecuación de Hill Se llevaron a cabo al menos 3 experimentos separados para cada compuesto Con el fin de determinar la actividad antagonista, se realizaron estudios exactamente de la misma manera con la excepción de que se añadió capsaicina 50 mM a la mezcla de ensayo para estimular la entrada de $^{45}Ca^{2+}$.

Ejemplo experimental 3: Ensayo analgésico

Prueba de retorcimiento inducida por ácido acético

Los protocolos experimentales que incluyen animales en este estudio se revisaron por el Comité para el uso y cuidado animal (Animal Care and Use Comitee) de la facultad de farmacia, Universidad Nacional de Seúl, según las directrices del NIH (publicación de NIH número 85-23, revisada en 1985) de "principios para el cuidado de animales de laboratorio". Se mantuvieron ratones ICR macho (Bio Genomics, Korea), que pesaban ~25 g, con un ciclo de luz – oscuridad de 12 h (luz encendida entre las 6 00 p.m. y las 6·00 a m.) y se les permitió acceso libre a comida y agua Se mantuvieron la temperatura y humedad de la sala de animales a 22 ± 2ºC y 50 ± 5%, respectivamente Se permitió a los ratones habituarse durante ~30 min a la sala de pruebas el día de la experimentación Entonces los animales recibieron una inyección intraperitoneal de 0,3 ml de una disolución de ácido acético (1,2%, diluido en solución salina al 0,9%), y se colocaron en una jaula acrílica transparente Cinco minutos después se contó el número de movimientos de retorcimiento (estiramientos anormales) durante un periodo de 20 min Se trató previamente a los animales (10 animales / dosis) con compuestos o vehículo de prueba (0,2 ml, i p) 30 min antes de la inyección de ácido acético. Se disolvieron los compuestos de prueba o bien en una mezcla de etanol / Tween-80 / solución salina (10 / 10 / 80) o bien en una mezcla de Cremophor EL / DMSO / agua destilada (10 / 10 / 80) Se probó el efecto de cada

compuesto en 4-7 dosis diferentes. Una reducción en el número de movimientos de retorcimiento comparado con el grupo de tratamiento por vehículo (el número medio de movimientos de retorcimiento en este grupo fue de 35) se consideró como indicativa de un efecto antinociceptor de un compuesto Se calculó el porcentaje de eficiencia antinociceptora (eff) tal como sigue %eff = 100-[(nº de movimientos de retorcimiento / nº de control de movimientos de retorcimiento) x 100)]

Los datos se expresan como valores ED_{50} que indican la concentración a la que un compuesto dado reduce el número de retorcimientos en un 50% comparado con los del grupo de tratamiento con vehículo Se obtuvieron los valores ED_{50} en base a curvas dosis – respuesta utilizando datos medios y ajustados mediante análisis de regresión no lineal (Winnonlin versión 3.1, Pharsight Corp., Mountainview, CA) con un PC

La tabla 1 muestra las potencias de ligandos vanilloides para unirse al VR1 de rata y para inducir un influjo de calcio en células CHO / VR1.

[Tabla 1]

	Nº de compuesto	K_i (nM) Afinidad de unión	K_i (nM) Antagonismo
Capsazepina		1300	520
1-51	KMJ-372	58,4	5,47
1-52	KMJ-470	30,7	29,5
1-53	SH-173	7,41	24,9
1-54	SH-168	23,3	29,9
1-55	SH-285	19,9	7,38
1-56	SH-219	344	467
1-57	KMJ-806	6731	NE
1-58	KMJ-788	NE	NE
1-59	KMJ-838	1606	951
1-60	KMJ-836	3712	DE
1-61	YS-65	DE	DE
1-62	YS-49	DE	DE
1-63	YS-76	DE	DE
1-64	YS-79	NE	NE
1-65	CHK-717	536	232
1-66	KMJ-708	358	120
1-67	KMJ-698	1423	4480
2-7	KMJ-750	105	17,5
2-8	YS-85	3500	1089
2-9	YS-97	1652	253
3-5	SU-834	43,9	6,87
3-6	SU-824	458	102
4-1	SH-291	1055	367
4-2	SH-290	729	447
4-3	SH-335	541	296
4-4	SH-94	199	115
4-5	SH-286	289	176
4-6	SH-337	226	89,6
4-7	SH-351		
4-8	KMJ-928	127	143
4-9	SH-353	DE	1350

4-10	SH-93	657	274
4-11	KMJ-498	1746	261
4-12	SH-92	959	239
4-13	SH-112	NE	NE
4-14	KMJ-374	553	42,6
4-15	SU-770	412	97,4
4-16	SU-774(R)	944	204
4-17	SU-776(S)	236	33,7
4-18	KMJ-686	277	152
4-19	KMJ-518	466	135
4-20	KMJ-732	897	384
4-21	SH-109	9417	DE
4-22	SH-130	5859	DE
4-23	SH-116	1697	2487
4-24	KMJ-378	128	36,6
4-25	KMJ-724	21,5	14,2
4-26	KMJ-908	36,0	8,03
4-27	SH-135	43,3	29,3
4-28	SH-199	141	121
5-1	CHK-512	119	38,0
5-2	CHK-514	55,2	52,0
5-3	SU-542	33,1	10,78
5-4	SU-564	13,6	3,24
5-5	CHK-479	71,2	13,6
5-6	CHK-499	24,0	NE
5-7	KMJ-472	11,3	35,7
5-8	KMJ-690	3,62	12,3
6-1	SU-730	12792	1468
6-2	SU-634	DE	DE
6-3	SU-636	DE	DE
6-4	SU-728	NE	NE
6-5	SU-826	43,4	8,55
6-6	SU-830	20,3	10,0
6-7	SU-838	372	205
6-8	SU-818	297	98,3

6-9	MK-271	4,24	0,58
6-10	MK-272	6,58	10,9
6-11	MK-450	63,8	142
6-12	MK-452	53,0	30,3
6-13	MK-453	1,83	5,23
6-14	MK-451	3,29	12,1
9-1	CHK-520	372	103
9-2	CHK-543	276	65,4
9-3	CHK-493	152	133
9-4	CHK-591	1696	573
9-5	CHK-656	960	418
9-6	CHK-600	838	366
9-7	CHK71	425	2552
9-8	CHK-655	1069	467
9-9	CHK-1001		
12-1	CHK-533	396	197
12-2	CHK-538	1577	567
12-3	CHK-541	238	117
12-4	CHK-590	1735	1103
12-5			
12-6	CHK-632	1699	1242
12-7	CHK-719	608	1763
12-8	CHK-659		
12-9	CHK-718	745	2252
15-1	LJO-303	59,3	14,7
15-2	LJO-328	54	9,16
15-3	CHK-575	66,5	28,6
15-4	YHS-187	163	65,8
15-5	YHS-209	2769	NE
16-5	SU-388	40,8	4,52
16-6	SU-400	3594	NE
17-7	CJU-032	32,8	39,4
17-8	CJU-039	2579	4314
18-1	MK-229	22,7	44,5
18-2	MK-202	19,4	89

18-3	MK-230	1138	3474
18-4	MK-228	706	133
18-5	LJO-388	37,2	25,9
18-6	SU-472	6,1	6,86
18-7	SU-512	15,2	7,14
18-8			
18-9	LJO-401	42,7	28,7
18-10	MK-296	9,95	23,9
18-11	MK-334	15,7	53,0
18-12	MK-298	8,09	30,6
18-13	LJO-344	37	7,09
18-14	LJO-366	37	9,34
19-13	SU-692	420	193
19-14	SU-704	272	290
19-15	SU-720	NE	DE
19-16	SU-710	NE	DE
20-12	LJO-399	230	54,3
20-13	LJO-402	338	223
20-14	LJO-403	100	861
20-15	LJO-395	1741	695
21-7	CHK-593	DE	1827
21-8	CHK-660	7741	983
21-9	CHK-629	2888	663
22-7	CHK-579	171	60,3
22-8			
22-9	CHK-631	372	243
23-1	MK-82	1193	544
23-2	MK-205	447	298
24-1	KMJ-586	2129	2216
24-2	KMJ-552	376	103
24-3	KMJ-570	104	23,9
24-4	CHK-602	NE	4129
24-5	CHK-651	2525	1354
24-6	KMJ-534	DE	5651
24-7	KMJ-558	773	938

24-8	CHK-647	3529	988

NE: no eficaz, DE. débilmente eficaz

Ejemplo experimental 4: prueba de toxicidad

Las pruebas de toxicidad tras una única dosis en ratones ICR (peso corporal medio de 25 ± 5 g) y ratas Sprague – Dawley (235 ± 10 g) se realizaron utilizando los compuestos 35 y 37 A cada grupo que consistía en 3 ratones o ratas se le administró por vía intraperitoneal 20 mg/kg, 10 mg/kg y 1 mg/kg de los compuestos o disolventes de prueba (0,2 ml, i.p), respectivamente y se les observó durante 24 h.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento en la mortalidad, signos clínicos, cambios de peso corporal y hallazgos generales en ningún grupo ni género Estos resultados sugirieron que los compuestos preparados en la presente invención son potentes y seguros

A continuación en el presente documento se describirán los métodos de formulación y clases de excipientes, pero la presente invención no se limita a ellos Los ejemplos de preparación representativos se describieron tal como sigue

Preparación de polvo

Compuesto 35	500 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Talco	10 mg

La preparación de polvo se preparó mediante la mezcla de los compuestos anteriores y el llenado de un envoltorio sellado.

Preparación de comprimidos

Compuesto 37	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

La preparación de comprimidos se preparó mediante la mezcla de los compuestos anteriores y la formación de comprimidos.

Preparación de cápsulas

Compuesto 35	50 mg

Lactosa	50 mg
Estearato de magnesio	1 mg

La preparación de comprimidos se preparó mediante la mezcla de los compuestos anteriores y el llenado de cápsulas de gelatina mediante el método de preparación de gelatina convencional

Preparación de inyecciones

Compuesto 37	100 mg
Agua destilada para inyección	Cantidad óptima
Controlador de pH	Cantidad óptima

La preparación de inyecciones se preparó mediante la disolución del principio activo, controlando el pH a aproximadamente 7,5 y después el llenado de todos los componentes en una ampolla de 2 ml y la esterilización mediante el método de preparación de inyección convencional.

Preparación de líquido

Compuesto 35	1 g
Azúcar	10 g
Ácido cítrico	0,05 ~ 0,3%
Vitamina C	0,1 ~ 1%
Aroma de limón	Cantidad óptima
Agua destilada	Cantidad óptima

La preparación líquida se preparó mediante la disolución de principio activo, añadiendo aroma de limón y agua destilada y después el llenado de todos los componentes en una botella marrón de 100 ml y la esterilización mediante el método de preparación de líquido convencional

Habiéndose descrito así la invención, resultará obvio que puede hacerse variar la misma de muchas maneras. Tales variaciones no deben considerarse como apartarse del espíritu y alcance de la presente invención, y se pretende que todas las modificaciones tales que resulten obvias a un experto en la técnica se incluyan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

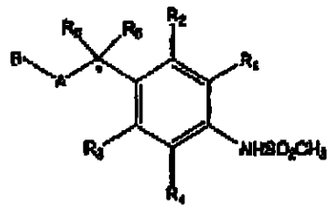
Aplicabilidad industrial

Los análogos de 4-(metilsulfonilamino)fenilo novedosos como antagonistas vanilloides y la composición farmacéutica que comprende a los mismos según la

presente invención actúan como antagonistas del receptor 1 vanilloide y analgésicos de manera que los compuestos de la invención son útiles en la prevención, alivio o tratamiento del dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor posoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, neurodegeneración, trastorno neurótico de la piel, accidente cerebrovascular, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, síndrome del intestino irritable, trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, irritación de la piel, ojos o membrana mucosa, fiebre, úlcera gastroduodenal, enfermedad inflamatoria del intestino o incontinencia urinaria urgente, etc

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



(I)

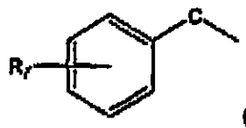
en la que,

A es CONH, NHCO, NHC(=S)NH, NHC(=O)NH,

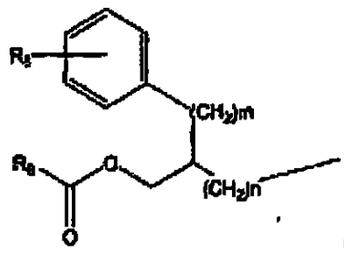
R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros,

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

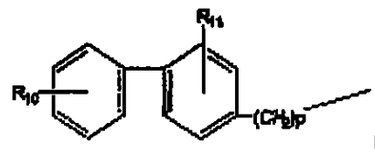
B es un grupo seleccionado de



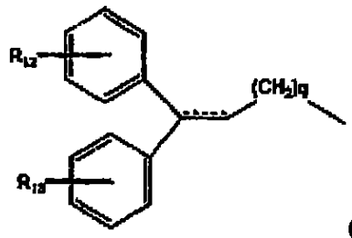
(I-1)



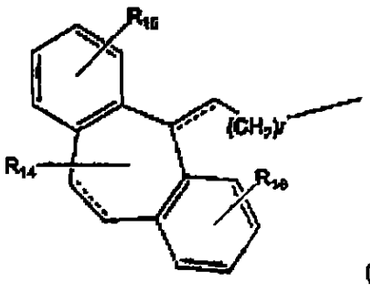
(I-2)



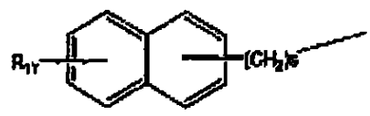
(I-3)



(I-4)



(I-5)

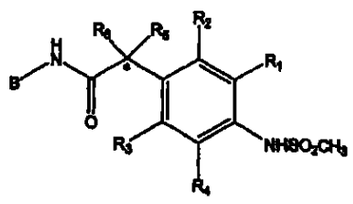


(I-6)

en los que R_7 a R_{17} son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno y grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con más de un átomo de halógeno, C es un grupo seleccionado de grupo alquilo, alquenilo y alquinilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono que puede incluir uno o más heteroátomos, m, n, p, q, r y s es un entero de 0 a 3;

un asterisco (*) y (⁼⁼⁼⁼) indican un átomo de carbono quiral, y cadena de doble enlace o enlace sencillo respectivamente

2 Compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (II), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo·



(II)

en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros,

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1,

la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

3 Compuesto según la reivindicación 2 en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en,

N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-51, KMJ-372), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-52, KMJ-470), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-53, SH-173), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-yodo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-54, SH-168), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3,5-difluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-55, SH-285), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-ciano-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-56, SH-219), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-*terc*-butoxicarbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-57, KMJ-806), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-carboxil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-58, KMJ-788), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxicarbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-59, KMJ-838), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(bencilamino)carbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-60, KMJ-836), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperidino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-61, YS-65), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-morfolino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-62, YS-49), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(N-Boc)piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-

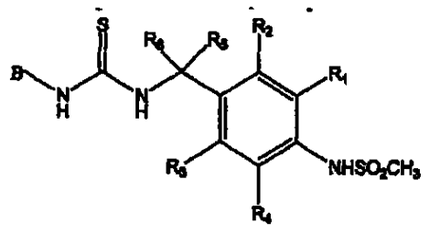
63, YS-76), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-64, YS-79), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-65, CHK-717), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-66, KMJ-708), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-67, KMJ-698), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-7, KMJ-750), N-(4-cloro)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-8, YS-85), N-(3,4-dicloro)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-9, YS-97), N-(4-*terc*-butilbencil)-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-5, SU-834), N-(4-*terc*-butilbencil)-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-6, SU-824), N-(4-clorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-1, SH-291), N-(4-clorobencil-2-(3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-2, SH-290), N-(4-clorobencil)2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-3, SH-335), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-4, SH-94), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-5, SH-286), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-6, SH-337), N-(4-metilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-7, SH-351), N-(4-isopropilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-8, KMJ-928), N-(4-metoxibencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-9, SH-353), N-(4-trifluorometilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-10, SH-93), N-(4-fenilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-11, KMJ-498), N-(1-naftilmetil)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-12, SH-92), N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-13, SH-112), N-[2-(4-*terc*-butilfenil)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-14, KMJ-374), N-[3-(3, 4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-15, SU-770), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-16, SU-774), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-17, SU-776), N-[3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-18, KMJ-686), N-[3-(4-clorofenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-19, KMJ-518), N-[3-(4-

clorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-20, KMJ-732), N-benciloxi-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-21, SH-109), N-(benzhidril)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-22, SH-130), N-(2,2-difeniletil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-23, SH-116), N-(3,3-difenilpropil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-24, KMJ-378), N-(3,3-difenil-2-propenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-25, KMJ-724), N-[3,3-di(4-metilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-26, KMJ-908), N-[3,3-di(4-fluorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-27, SH-135), N-[2-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptен-5-iliden)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-28, SH-199), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-1, CHK-512), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-2, CHK-514), 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]propionamida (5-3, SU-542), 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-N-[2-4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]propionamida (5-4, SU-564), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-5, CHK-479), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-6, CHK-499), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-7, KNJ-472),N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-8, KMJ-690), N-[(1R)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-1, SU-730), N-[(1S)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-2, SU-634), N-[(1S)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-3, SU-636), N-[(1R)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-4, SU-728), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-5, SU-826), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-6, SU-830), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-7, SU-838), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-8,

SU-818), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-9, MK-271), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-10, MK-272), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-11, MK-450), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-12, MK-452), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-13, MK-453), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-14, MK-451), ácido 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (7-4, CHK-624), ácido 2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11), ácido 2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-12), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-1, CHK, 520), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-2, CHK-543), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-3, CHK-493), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-4, CHK-591), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-5, CHK-656), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-6, CHK-600), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-7, CHK-715), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-8, CHK-655), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-9), ácido 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (10-5), ácido 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7, CHK-530), ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-1, CHK-533), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-2, CHK-538), N-[2-(3,4-

dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-3, CHK-541), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-4, CHK-590), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-5), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-6, CHK-632), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-7, CHK-719), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-8, CHK-659), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-9, CHK-718)

4. Compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (III), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



(III)

en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros siempre que no sean todos de R_1 a R_4 simultáneamente átomos de hidrógeno;

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno,

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1,

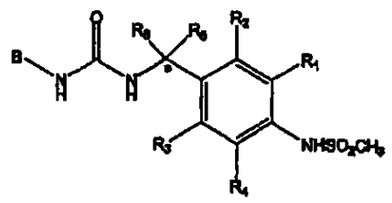
la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

Compuesto según la reivindicación 4, en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en:

N-(4-*terc*-butilbencil)-N'- {1- [3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-1, LJO-328), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-1-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil} tiourea (15-2, CHK-992), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil] etil}tiourea (15-3, CHK-575), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-(metoxicarbonil)-4- (metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-4, YHS-187), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-carboxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (15-5, YHS-209), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-5, SU-388), N- (4-*terc*-butilbencil)-N'-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (16-6, SU-400), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{(1R)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (17-3, CJU-032), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{(1 S)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (17-6, CJU-039), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-1, MK-229), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino) fenil]etil}tiourea (18-2, MK-202), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-3, MK-230), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1S)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-4, MK-228), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-5, LJO-388), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-6, SU-472), N-[(2R)-2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-7, SU-512), N-[(2S)-2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{(1R)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-8), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-9, LJO-401), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1(R)-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-10, MK-296), N-[2(R)-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1(R)-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-11, MK-334), N-[2(S)-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1(R)-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-12, MK-298), N-[2-(3,4-(dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-13, LJO-344), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-(pivaloiloxi)propil]-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (18-14,

LJO-366), N-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-N'-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-13, SU-692), N-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-N'-[(R)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-14, SU-704), N-[(2R)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-N'-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-15, SU-720), N-[(2S)-3-fenil-1-pivaloiloxi-2-propil]-N'-[(S)-α-metil-4-(metilsulfonilamino)bencil]tiourea (19-16, SU-710), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]propil}tiourea (20-12, LJO-399), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]2-metilpropil}tiourea (20-13, LJO-402), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil](fenil)metil}tiourea (20-14, LJO-403), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)-3-fluorofenil]-2-feniletil}tiourea (20-15, LJO-395), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-metil-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-7, CHK-593), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-metil-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-8, CHK-660), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-metil-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}tiourea (21-9, CHK-629), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-7, CHK-579), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-8), N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropil}tiourea (22-9, CHK-631)

6. Compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (IV), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo·



(IV)

en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros,

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno,

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1,

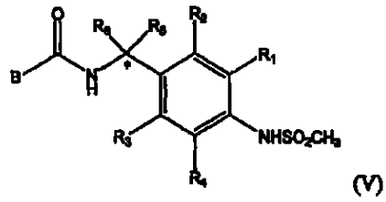
la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en;

N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-1, MK-82),

N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-2, MK-205)

8 Compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (V), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo·



(V)

en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros,

R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno,

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1,

la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

9 Compuesto según la reivindicación 8, en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en,

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)acetamida (24-1, KMJ-586),

N-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)propanamida (24-2, KMJ-552),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)-2-propenamida (24-3, KMJ-570),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)propanamida (24-4, CHK-602),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenamida (24-5, CHK-651),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-propanamida (24-6, KMJ-534),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-2-propenamida (24-7, KMJ-558),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)butanamida (24-8, CHK-647).

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 6 y 8, en el que R_1 a R_4 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 6 y 8, en el que R_5 y R_6 son independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado de átomo de halógeno, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos.

12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1 como principio activo en cantidad eficaz para un antagonista de receptor vanilloide junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que dicha enfermedad de dolor es al menos una seleccionada del grupo que consiste en dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor posoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, neurodegeneración, trastorno neurótico de la piel, accidente cerebrovascular, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, síndrome del intestino irritable, trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, irritación de la piel, ojos o membrana mucosa, fiebre, tos, úlcera gastroduodenal, enfermedad inflamatoria del intestino provocada por la actividad antagonista del receptor vanilloide.

14 Composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 6 y 8 como principio activo en cantidad eficaz como analgésico y antiinflamatorio junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

1384
188

RESUMEN

La presente invención se refiere a análogos novedosos de 4-(metilsulfonilamino)fenilo como potentes antagonistas del receptor vanilloide y las composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos. El compuesto de la invención puede resultar útil para analgésicos para prevenir, aliviar o tratar enfermedades con dolor o enfermedades inflamatorias que comprenden dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor posoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, neurodegeneración, trastorno neurótico de la piel, accidente cerebrovascular, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, síndrome del intestino irritable, un trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, irritación de la piel, ojos o membrana mucosa, fiebre, úlcera gastroduodenal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad inflamatoria e incontinencia urinaria urgente.

P. 750 189 190
cambio Nombre
a Grunenthal GmbH
nueva publicacion
WO 2005/103313 A1

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/003084 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07C 311/08

(21) International Application Number:
PCT/KR2004/001641

(22) International Filing Date: 2 July 2004 (02 07 2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10-2003-0044552 2 July 2003 (02.07 2003) KR

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: DIGITALBIOTECH CO., LTD. [KR/KR], 1227, Singil-dong, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do 425-838 (KR)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: LEE, Jee Woo [KR/KR], 1227, Singil-dong, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do 425-838 (KR) KIM, Young Ho [KR/KR], 1227, Singil-dong, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do 425-838 (KR) KIM, Hee [KR/KR], 1227, Singil-dong, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do 425-838 (KR) CHOI, Hyun Kyung [KR/KR], 1227, Singil-dong, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do 425-838 (KR) HA, Hee Jin [KR/KR], 1227, Singil-dong, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do 425-838 (KR)

(74) Agent: SHIN, Dong In, 304, Dukam Building, 1457-2, Seocho3-dong, Seoch-gu, Seoul 137-867 (KR)

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: 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, 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) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 2005/003084 A1

(54) Title: 4-(METHYL SULFONYL AMINO) PHENYL ANALOGUES AS VANILLOID ANTAGONIST SHOWING EXCELLENT ANALGESIC ACTIVITY AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME

(57) Abstract: The present invention relates to novel 4-(methylsulfonylamino) phenyl analogue as a potent vanilloid receptor antagonist and the pharmaceutical compositions comprising the same The inventive compound can be useful for analgesics to prevent, alleviate or treat pain diseases or inflammatory disease comprising pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, post-operative pain, migraine, arthralgia, neuropathies, nerve injury, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, irritable bowel syndrome, a respiratory disorder such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, fervescence, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease, inflammatory disease and urgent urinary incontinence

4-(METHYL SULFONYL AMINO) PHENYL ANALOGUES AS VANILLOID ANTAGONIST SHOWING EXCELLENT ANALGESIC ACTIVITY AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME

Technical Field

The present invention relates to novel 4-(methylsulfonylamino)phenyl analogues as vanilloid antagonist showing excellent analgesic activity and the pharmaceutical compositions comprising the same.

Background Art

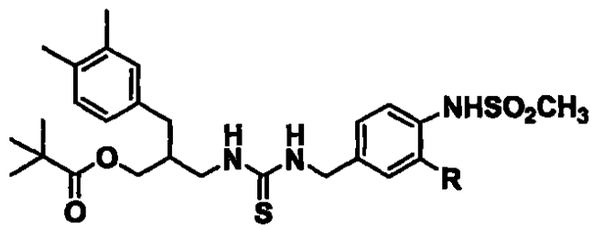
The vanilloid receptor (VR1) is a member of the transient receptor potential (TRP) superfamily. Members of this family are non-voltage activated cation channel proteins that play critical roles in processes ranging from sensory physiology to vasorelaxation and male fertility. They share structural similarities such as six transmembrane segments and an oligmeric structure (Montell, C. et al., *Cell*, **108**, p595, 2002). The vanilloid or capsaicin receptor (VR1 or TRPV1) has been cloned from dorsal root ganglia (DRG) of the rat, the human, the chicken, the guinea pig, and the rabbit (Szallasi, A. et al., *Pharmacol. Rev.*, **51**, p159, 1999; Caterina, M. J. et al., *Nature*, **389**, p816, 1997; Hayes, P. et al., *Pain*, **88**, p205, 2000; Jordt et al., *Cell*, **108**, p421, 2002; Savidge, J. et al., *Neuropharmacology*, **43**, p450, 2002; Gavva, N. R. et al., *J. Biol. Chem.*, in press, 2004). Vanilloid receptor homologues have also been cloned but are not believed to be sensitive to vanilloids (Gunthorpe, M. J. et al, *Trends in Pharmacol. Sci.*, **23**, p183, 2002). VR1, which is expressed predominantly on thin, unmyelinated sensory nerve fibers (C-fibers) and small A fibers in the dorsal root, trigeminal, and nodose ganglia, is a molecular integrator of nociceptive stimuli. VR1 is activated by protons, heat, natural exogenous ligands such as capsaicin (CAP) or resiniferatoxin (RTX), and endogenous substances such as anandamide and the lipoxygenase product 12-HPETE (Tominaga M. et al., *Neuron*, **21**, p531; 1998; Caterina, M. J. et al., *Nature*, **389**, p816, 1997; Walpole C. S. J. et al., Capsaicin in the Study of Pain, Academic Press, San Diego, CA., p63, 1993; Appendino, G. et al., *Life Sci.*, **60**, p681, 1997; Zygmunt, P. M. et al. , *Nature*, **400**, p452, 1991; Hwang S. W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**, p6155, 2000). Since VR1 functions as a non-selective cation channel with high Ca^{2+} permeability, its activation by these agents leads to an increase in intracellular Ca^{2+} that results in excitation of primary sensory neurons and ultimately the central perception of pain. Chronic stimulation of VR1 leads to desensitization / defunctionalization of the neurons, probably reflecting multiple mechanisms.

19-2
1a

The involvement of VR1 in both pathological and physiological conditions suggests that the blocking of this receptor, by desensitization or by antagonism, would have considerable therapeutic utility. Among its therapeutic targets, pain is of particular interest. The validation of VR1 as a molecular target for the treatment of chronic pain was confirmed using transgenic mice lacking functional VR1 receptors. These mice exhibited impairment in the perception of thermal and inflammatory pain(Caterina, M. J. et al., *Science*, **288**, p306, 2000).

The therapeutical advantage of VR1 antagonism over desensitization subsequent to agonism is that it avoids the initial excitatory effect preceding the desensitization. The initial acute pain associated with capsaicin treatment has proven to be the limiting toxicity. After the discovery of capsazepine as the first VR1 antagonist(Walpole, C. S. J et al., *J. Med. Chem.*, **37**, p1942., 1994), a number of antagonists have been reported both with structures related and unrelated to agonists(Walpole, C. S. J. et al, *J. Med. Chem.*, **37**, p1942, 1994). Among them, 5-Iodo-RTX, SC0030, halogenated capsaicin analogues, BCTC, SB-366791, 7-hydroxynaphthalen-1-yl urea, and IBTU were characterized in detail as potent VR1 competitive antagonists(Wahl, P. et al., *Mol. Pharmacol.*, **59**, p9, 2001; Seabrook, G. R. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. **303**, p1052, 2002; Wang, Y. et al., *Mol. Pharmacol.*, **62**, p947, 2002; Suh, Y-G. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, p4389, 2003; Appendino, G. et al., *Br. J. Pharmacol.*, **139**, p1417, 2003; Valenzano, K. J. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **306**, p377, 2003; Pomonis, J. D. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **306**, p387, 2003; Sun, Q. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, p3611, 2003; Gunthorpe, M. J. et al., *Neuropharm.*, **46**, p133, 2004; McDonnell, M. E. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, p531, 2004; Toth, A. et al., *Mol. Pharm.*, **65**, p282, 2004).

We have previously reported that isosteric replacement of the phenolic hydroxyl group in potent vanilloid receptor agonists (Lee, J. et al., *Chem.*, **9**, p19, 2001) with the alkylsulfonamido group provided a series of compounds which are effective antagonists to the action of capsaicin on rat VR1 heterologously expressed in Chinese hamster ovary (CHO) cells. As a prototype, N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-N'-[4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea (1) showed a high binding affinity with a K_i value of 29.3 nM for the inhibition of [^{3}H]RTX binding and potent antagonism with an IC_{50} value of 67 nM for the inhibition of $^{45}Ca^{2+}$ uptake in response to capsaicin, displaying partial agonism (Wang, Y et al., *Pharm.*, **64**, p325, 2003). Compound 2, 3-fluoro analogue, showed very potent antagonism with IC50 = 7.8 nM and analgesic activitiy in writhing test(Lee, J et al., *Med. Chem.*, **46**, p3116, 2003).

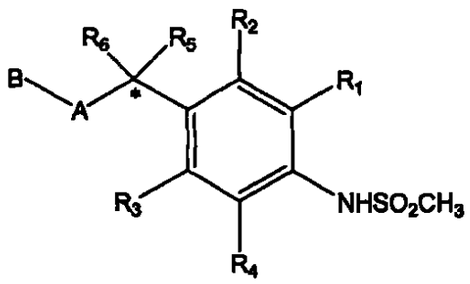


1 R =H
2 R =F

The present inventors have been extensively endeavored to discover novel analgesic agents based on the above studies and finally completed the present invention by synthesizing novel 4-(methylsulfonylamino)phenyl analogues as vanilloid antagonist showing excellent analgesic activity and the pharmaceutical compositions comprising the same.

Disclosure of the Invention

Thus, the present invention provides novel compounds represented by the following formula (I), the pharmaceutically acceptable salt or the isomer thereof:



(I)

wherein,

A is CONH, NHCO, NHC(=S)NH, NHC(=O)NH;

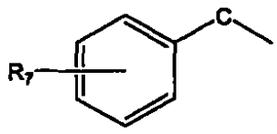
R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring;

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group,

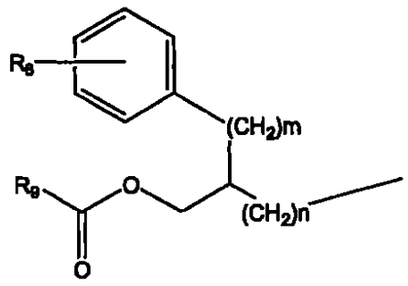
194
193

amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

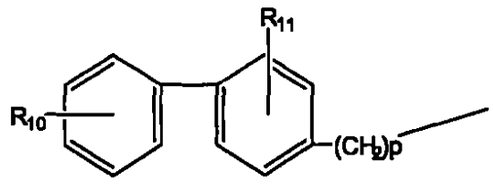
B is a group selected from



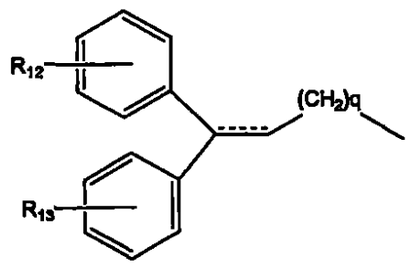
(I-1)



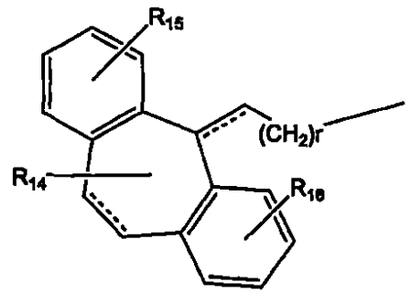
(I-2)



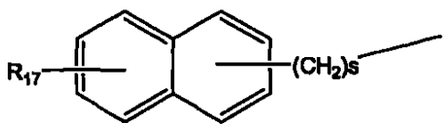
(I-3)



(I-4)



(I-5)



(I-6)

in which R_7 to R_{17} is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom and straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms optionally substituted with more than one halogen atom, C is a group selected from alkyl, alkenyl and alkynyl group having 1 to 5 carbon atoms which may includes one or more heteroatoms, m, n, p, q, r and s is an integer of 0 to 3;

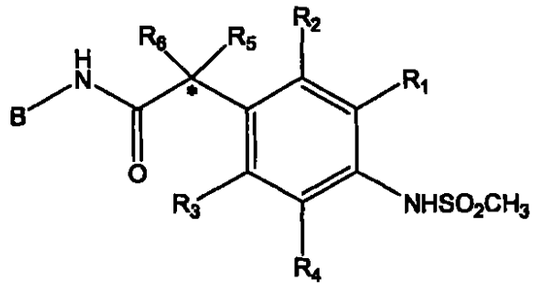
an asteric mark * and (------) mark indicate a chiral carbon atom, and double bond or single bond chain respectively.

Examples of "alkyl group" used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl and the like, and Examples of "heterocyclic ring" used herein include, but are not limited to, pyrrole, pyrazole, pyrazine, purine, pyridine, piperazine, piperidine, thazole, morpholine, dioxane and the like.

Preferable groups in general formula (I) of the present invention are the group in which R_5 or R_6 is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, phenyl or benzyl and R_7 or R_8 is isopropyl, t-butyl or sec-butyl group, but are limited thereto.

The compounds of general formula (I) of the present invention comprise all the compounds represented by following formula (I) to (V) in accordance with the definition of A group.

Accordingly, the present invention provides novel compounds represented by the following formula (II), the pharmaceutically acceptable salt or the isomer thereof:



(II)

wherein,

R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl

196
195

amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring;

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

B is a group selected from the group (I-1) to (I-6) defined in general formula (I);

the asteric mark * indicates a chiral carbon atom.

In preferred embodiment in general formula (II), the most preferred compound is one selected from the group consisting of;

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-51, KMJ-372), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-52, KMJ-470), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-53, SH-173), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-iodo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-54, SH-168), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3,5-difluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-55, SH-285), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-cyano-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-56, SH-219), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-(*tert*-butoxycarbonyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-57, KMJ-806), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-carboxyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-58, KMJ-788), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-methoxycarbonyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-59, KMJ-838), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-(benzylamino)carbonyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-60, KMJ-836), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-piperidino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-61, YS-65), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-morpholino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-62, YS-49), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-(N-Boc)piperazino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-63, YS-76), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-piperazino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-64, YS-79), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-65, CHK-717), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[2-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-66, KMJ-708), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[2-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-67, KMJ-698), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(2-7, KMJ-750), N-(4-

chloro)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (2-8, YS-85), N-(3,4-dichloro)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (2-9, YS-97), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(3-5, SU-834), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(3-6, SU-824), N-(4-chlorobenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-1, SH-291), N-(4-chlorobenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-2, SH-290), N-(4-chlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-3, SH-335), N-(3,4-dichlorobenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-4, SH-94), N-(3,4-dichlorobenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-5, SH-286), N-(3,4-dichlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-6, SH-337), N-(4-methylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-7, SH-351), N-(4-isopropylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-8, KMJ-928), N-(4-methoxybenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-9, SH-353), N-(4-trifluoromethylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-10, SH-93), N-(4-phenylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-11, KMJ-498), N-(1-naphthylmethyl)-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-12, SH-92), N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-13, SH-112), N-[2-(4-*tert*-butylphenyl)ethy]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-14, KMJ-374), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-15, SU-770), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-16, SU-774), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-17, SU-776), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)-2-prophenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-18, KMJ-686), N-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-19, KMJ-518), N-[3-(4-chlorophenyl)-2-prophenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-20, KMJ-732), N-benzyloxy-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-21, SH-109), N-(benzhydryl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-22, SH-130), N-(2,2-

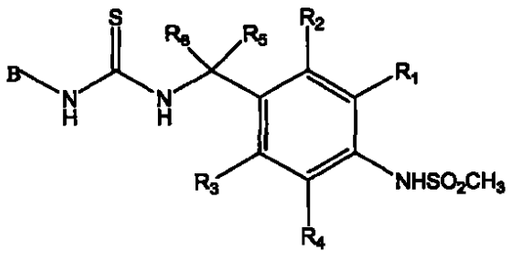
198
197

diphenylethy)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-23, SH-116), N-(3,3-diphenylpropyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-24, KMJ-378), N-(3,3-diphenyl-2-prophenyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-25, KMJ-724), N-[3,3-di(4-methylphenyl)-2-prophenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-26, KMJ-908), N-[3,3-di(4-fluorophenyl)-2-prophenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-27, SH-135), N-[2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)ethy]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-28, SH-199), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-1, CHK-512), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-2, CHK-514), 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]propionamide(5-3, SU-542), 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-N-[2-4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]propionamide(5-4, SU-564), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-5, CHK-479), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-6, CHK-499), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-7, KNJ-472), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-8, KMJ-690), N-[(1R)-1-benzyl-2-(pivaloxy)ethy]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-1, SU-730), N-[(1S)-1-benzyl-2-(pivaloxy)ethy]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-2, SU-634), N-[(1S)-1-benzyl-2-(pivaloxy)ethy]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-3, SU-636), N-[(1R)-1-benzyl-2-(pivaloxy)ethy]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-4, SU-728), N-[(2R)-2-benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-5, SU-826), N-[(2S)-2-benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-6, SU-830), N-[(2S)-2-benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-7, SU-838), N-[(2R)-2-benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-8, SU-818), N-[(2R)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-

(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-9, MK-271), N-[(2S)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-10, MK-272), N-[(2S)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-11, MK-450), N-[(2R)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-12, MK-452), N-[(2R)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-13, MK-453), N-[(2S)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-14, MK-451), 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropion acid(7-4, CHK-624), 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropion acid(8-11), 2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropion acid(8-12), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-1, CHK-520), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-2, CHK-543), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-3, CHK-493), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-4, CHK-591), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-5, CHK-656), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-6, CHK-600), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-7, CHK-715), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-8, CHK-655), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-9), 1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxic acid(10-5), 1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxic acid(11-7, CHK-530), 1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxic acid(11-8), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-1, CHK-533), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-2, CHK-538), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-3, CHK-541), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan

carboxiamide(12-4, CHK-590), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-5), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-6, CHK-632), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-7, CHK-719), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-8, CHK-659), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-9, CHK-718).

And, the present invention provides novel compounds represented by the following formula (III).



(III)

wherein,

R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring providing that all of R_1 to R_4 are not hydrogen atoms simultaneously;

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

B is a group selected from the group (I-1) to (I-6) defined in general formula (I);

the asteric mark * indicates a chiral carbon atom.

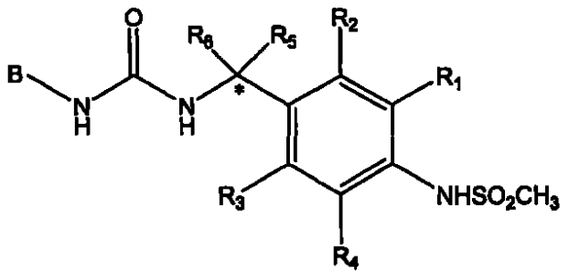
In preferred embodiment in general formula (III), the most preferred compound is one selected from the group consisting of;

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-1, LJO-328), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-

N`-{1-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-2, CHK-992), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-3, CHK-575), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-(methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-4, YHS-187), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-carboxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-5, YHS-209), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(16-5, SU-388), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{(1S)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(16-6, SU-400), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{(1R)-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(17-3, CJU-032), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{(1S)-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(17-6, CJU-039), N-[(2R)-2-benzyl-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-1, MK-229), N-[(2S)-2-benzyl-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-2, MK-202), N-[(2R)-2-benzyl-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1S)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-3, MK-230), N-[(2S)-2-benzyl-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1S)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-4, MK-228), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-5, LJO-388), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-6, SU-472), N-[(2R)-2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-7, SU-512), N-[(2S)-2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-8), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-9, LJO-401), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1(R)-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-10, MK-296), N-[2(R)-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1(R)-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-11, MK-334), N-[2(S)-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1(R)-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-12, MK-298), N-[2-(3,4-(dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1-[3-fluoro -4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-13, LJO-344), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1-[3-fluoro -4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-14, LJO-366), N-[(2R)-3-phenyl-1-

pivaloyloxy-2-prophyl]-N`-[(R)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea(19-13, SU-692), N-[(2S)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-prophyl]-N`-[(R)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea(19-14, SU-704), N-[(2R)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-prophyl]-N`-[(S)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea(19-15, SU-720), N-[(2S)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-prophyl]-N`-[(S)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea(19-16, SU-710), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]prophyl}thiourea(20-12, LJO-399), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-methylprophyl}thiourea(20-13, LJO-402), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl](phenyl)methyl}thiourea(20-14, LJO-403), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-phenylethyl}thiourea(20-15, LJO-395), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-methyl-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(21-7, CHK-593), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-methyl-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(21-8, CHK-660), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-methyl-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(21-9, CHK-629), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophyl}thiourea(22-7, CHK-579), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophyl}thiourea(22-8), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophyl}thiourea(22-9, CHK-631).

And, the present invention provides novel compounds represented by the following formula (IV).



(IV)

wherein,

R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member

heterocyclic ring;

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

B is a group selected from the group (I-1) to (I-6) defined in general formula (I);

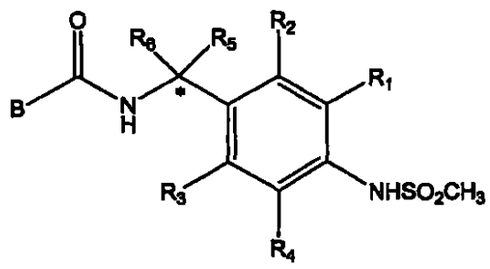
the asteric mark * indicates a chiral carbon atom.

In preferred embodiment in general formula (IV), the most preferred compound is one selected from the group consisting of;

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}urea (23-1, MK-82),

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}urea (23-2, MK-205)

And, the present invention provides novel compounds represented by the following formula (V).



(V)

wherein,

R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring;

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6

carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

B is a group selected from the group (I-1) to (I-6) defined in general formula (I);

the asteric mark * indicates a chiral carbon atom.

In preferred embodiment in general formula (V), the most preferred compound is one selected from the group consisting of;

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)acetamide (24-1, KMJ-586),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)prophanamide (24-2, KMJ-552),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-prophenamide (24-3, KMJ-570),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)prophanamide (24-4, CHK-602),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)-2-prophenamide (24-5, CHK-651),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-chlorophenyl)prophenamide (24-6, KMJ-534),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-chlorophenyl) -2-prophenamide (24-7, KMJ-558),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)buthanamide (24-8, CHK-647).

The term "salt" used herein comprises all the pharmaceutically salts well known in the art.

The inventive compounds represented by general formula (I) to (V) can be transformed into their pharmaceutically acceptable salt and solvates by the conventional method well known in the art. For the salts, acid-addition salt thereof formed by a pharmaceutically acceptable free acid thereof is useful and can be prepared by the conventional method. For example, after dissolving the compound in the excess amount of acid solution, the salts are precipitated by the water-miscible organic solvent such as methanol, ethanol, acetone or acetonitrile to prepare acid addition salt thereof and further the mixture of equivalent amount of compound and diluted acid with water or alcohol such as glycol monomethylether, can be heated and subsequently dried by evaporation or filtrated under reduced pressure to obtain dried salt form thereof.

As a free acid of above-described method, organic acid or inorganic acid can be used. For example, organic acid such as methansulfonic acid, *p*-toluensulfonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, citric acid, maleic acid, succinic acid, oxalic acid, benzoic acid, lactic acid, glycolic acid, gluconic acid, galacturonic acid, glutamic acid, glutaric acid, glucuronic acid, aspartic acid, ascorbic acid, carbonylic acid, vanillic acid, hydroiodic acid and the like, and inorganic acid such as hydrochloric acid, phosphoric acid, sulfuric acid, nitric acid, tartaric acid and the like can be used herein.

Further, the pharmaceutically acceptable metal salt form of inventive compounds may be prepared by using base. The alkali metal or alkali-earth metal salt thereof can be prepared by the conventional method, for example, after dissolving the compound in the excess amount of alkali metal hydroxide or alkali-earth metal hydroxide solution, the insoluble salts are filtered and remaining filtrate is subjected to evaporation and drying to obtain the metal salt thereof. As a metal salt of the present invention, sodium, potassium or calcium salt are pharmaceutically suitable and the corresponding silver salt can be prepared by reacting alkali metal salt or alkali-earth metal salt with suitable silver salt such as silver nitrate.

The pharmaceutically acceptable salt of the compound represented by general formula (I) to (V) comprise all the acidic or basic salt which may be present at the compounds, if it does not indicated specifically herein. For example, the pharmaceutically acceptable salt of the present invention comprise the salt of hydroxyl group such as the sodium, calcium and potassium salt thereof; the salt of amino group such as the hydrogen bromide salt, sulfuric acid salt, hydrogen sulfuric acid salt, phosphate salt, hydrogen phosphate salt, dihydrophosphate salt, acetate salt, succinate salt, citrate salt, tartarate salt, lactate salt, mandelate salt, methanesulfonate(mesylate) salt and *p*-toluenesulfonate (tosylate) salt etc, which can be prepared by the conventional method well known in the art.

The term "isomer" used herein comprises all the isomers, for example, stereoisomer, optically active isomer, racemic mixture, enantiomer and the like well known in the art.

There may exist in the form of optically different diastereomers since the compounds of the present invention have one or more unsymmetrical centers (*), accordingly, the compounds of the present invention comprise all the optically active isomers, R or S stereoisomers and the mixtures thereof. Present invention also comprises all the uses of the racemic mixture, one or more optically active isomer and the mixtures thereof as

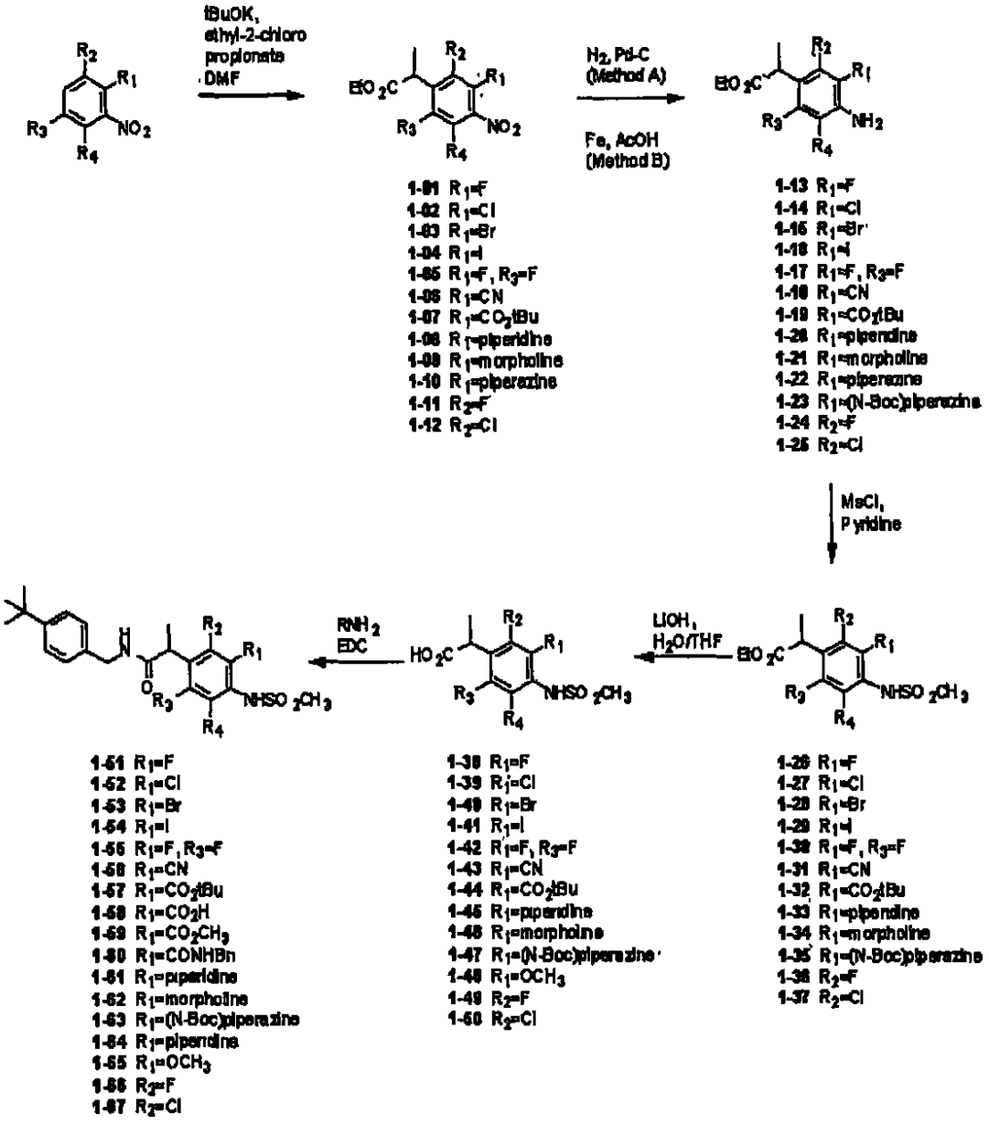
well as all the preparation methods for preparing the isomers, for example, unsymmetric synthesis, and isolation methods for isolating the isomers, for example, partitioned re-crystalization method, chromatographic method well known in the art or the method disclosed herein.

And, the present invention provides a process for preparing novel compounds represented by general formula (I) to (V) described herein comprising the methods explained by following preferred embodiments or examples.

The compounds of the invention of formula (I) to (V) may be chemically synthesized by the methods which will be explained by following reaction schemes hereinafter, which are merely exemplary and in no way limit the invention. The reaction schemes show the steps for preparing the representative compounds of the present invention, and the other compounds also may be produced by following the steps with appropriate modifications of reagents and starting materials, which are envisaged by those skilled in the art.

GENERAL SYNTHETIC PROCEDURES

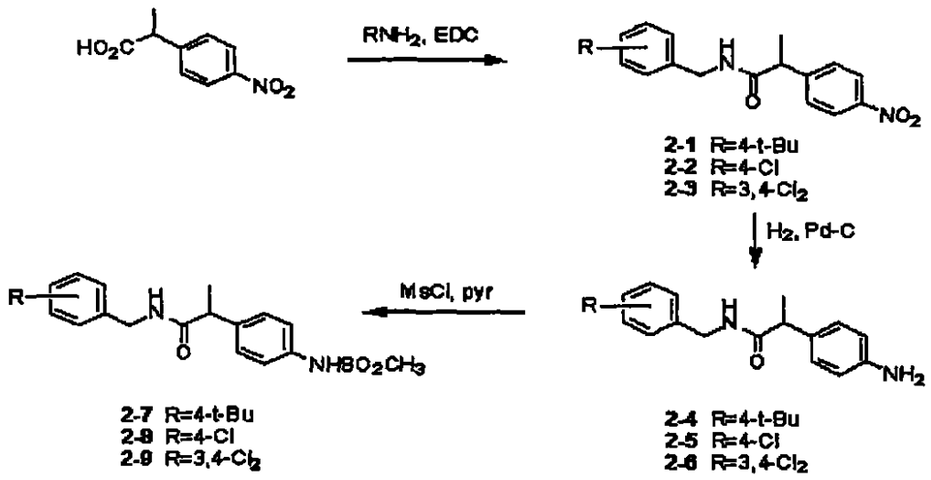
Scheme 1



As depicted in above Scheme 1, the reaction consists of five steps as follows: at 1st step, the mixture of nitrobenzene having various R_1 to R_4 substituents and ethyl-2-halogenpropiponate such as ethyl-2-chloropropionate is reacted with metal salt alkoxide solution such as potassium-*t*-butoxide dissolved in DMF dropwisely at the temperature ranging from 0℃ to room temperature, in the period ranging from 3 to 30 min,

preferably 10 mins. The reaction is stopped by acid e.g., 1N-HCl, diluted with water and repeatedly extracted with diethyether to obtain organic solvent layer. The organic solvent layer is washed with water and saline water, dried, concentrated in vacuo and the residue is further purified with flash column chromatographic method to obtain ethyl 2-(3-halo-4-nitrophenyl) propionate intermediate compound (1-1 to 1-12) through the alkylation of 4-position in phenyl ring; at 2nd step, the propionate intermediate compound (1-1 to 1-12) is reduced with reducing agent for example, 10% Pd/C (hydrogenation reaction, method A) or Fe ion in the presence with acetic acid (method B). The resulting product is filtered and the filtrates is dried in vacuo and purified with purified with flash column chromatographic method to obtain ethyl 2-(4-amino-3-halo phenyl) propionate intermediate compound (1-13 to 1-25) through reducing nitro group to amino group; at 3rd step, the propionate compound (1-13 to 1-25) is reacted with sulfonyl halide, preferably, methanesulfonychloride dissolved in pyridine solvent with stirring and the resulting product is washed with water and purified with flash column chromatographic method to obtain ethyl 2-(3-halo-4(methylsulfonyamino)phenyl) propionate intermediate compound (1-26 to 1-37) through sulfonylation process; at 4th step, the propionate compound (1-26 to 1-37) dissolved in solvent mixture mixed with water and THF is reacted with metal hydroxide such as lithium hydroxide dropwisely with stirring and acidified with acidic solution such as 1N-HCl solution to obtain organic layer. The organic layer is extracted and dried to produce carboxylic acid compound (1- 38 to 1-50) through hydrolysis process; at 5th step, the 2-[3-halo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionate is added dropwisely to EDC solution containing amine compound such as 4-t-butylbenzylamine at the temperature ranging from 0℃ to room temperature, stirred, filtrated, concentrated and the resulting residue is further purified with purified with flash column chromatographic method to obtain purposed final product, N-(4-t-butylbenzyl)-2-[2 or 3-substituted-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide compound (1-51 to 1-67), a derivative represented by general formula (II) having B group (I-2), through coupling acid with amine group.

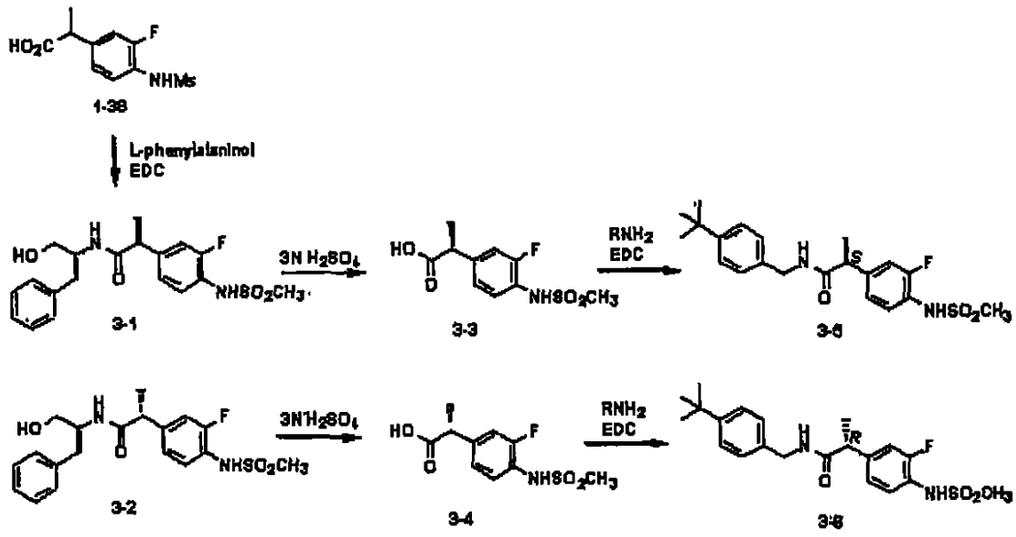
Scheme 2



As depicted in above Scheme 2, the compound represented by general formula (II) having A group (NHCO), R_5 (methyl) and R_6 (H) can be prepared by following procedure: conventionally available 2(4-nitrophenyl)propionic acid is coupling with amine (RNH_2) to produce amide (2-1 to 2-3) and the amide is reduced to produce amine compound (2-4 to 2-6). Finally, the amine is subjected to methylsulfonylation to obtain final product (2-7 to 2-9).

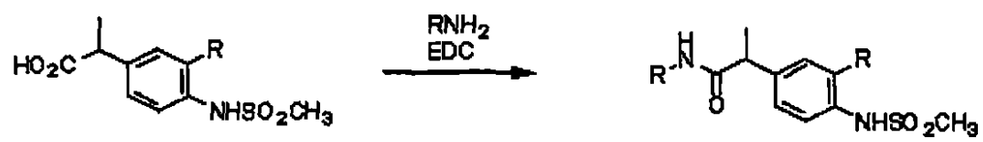
The compound represented by general formula (II) can comprises various optical isomers e.g., enantiomer, stereoisomer, diastereomer etc, according to the B moiety containing chiral carbon and the various isomers can be synthesized and isolated by the procedure explained by following Scheme 3 and 4.

Scheme 3



As depicted in above Scheme 3, the carboxylic acid (1-19) obtained in Scheme 1, is reacted with L-phenylalaniol in the presence of EDC to produce amide (3-1). The amide is hydrolyzed with strong acid such as sulfuric acid to obtain specific R form (3-3) or S form (3-4) isomer and further reacted with amine to produce optically active R form (3-5) or S form (3-6) enantiomers represented by general formula (II) having B moiety (I-1).

Scheme 4

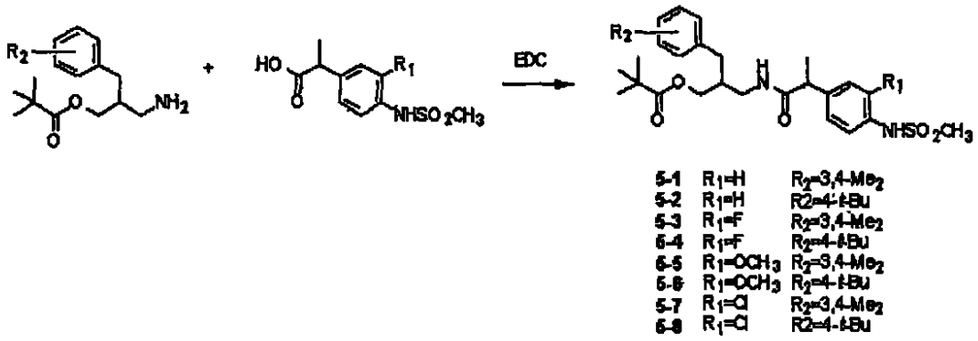


1-38 R=F
1-39 R=Cl
1-40 R=Br

4-1-28

As depicted in above Scheme 4, the carboxylic acid (1-38 to 1-40) obtained in Scheme 1, is reacted with amine having appropriate B substituents in the presence of EDC to produce purposed amide compound represented by general formula (II) having B moiety (I-2).

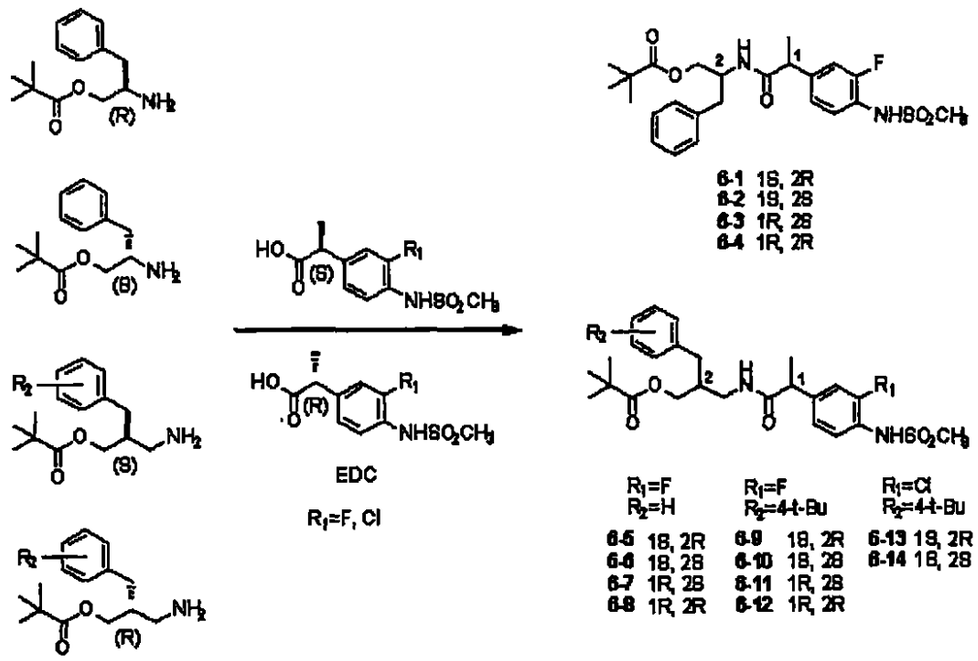
Scheme 5



5-1 R_1=H R_2=3,4-Me_2
5-2 R_1=H R_2=4-t-Bu
5-3 R_1=F R_2=3,4-Me_2
5-4 R_1=F R_2=4-t-Bu
5-5 R_1=OCH_3 R_2=3,4-Me_2
5-6 R_1=OCH_3 R_2=4-t-Bu
5-7 R_1=Cl R_2=3,4-Me_2
5-8 R_1=Cl R_2=4-t-Bu

As depicted in above Scheme 5, the carboxylic acid obtained in Scheme 1, is reacted with amine having appropriate B substituents in the presence of EDC to produce purposed amide compound represented by general formula (II) having B moiety (I-2).

Scheme 6



6-1 1S, 2R
6-2 1S, 2S
6-3 1R, 2S
6-4 1R, 2R

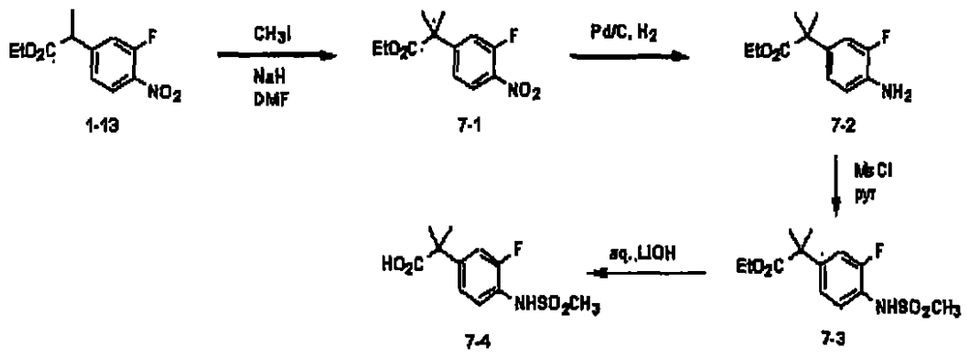
R_1=F, R_2=H	R_1=F, R_2=4-t-Bu	R_1=Cl, R_2=4-t-Bu
6-5 1S, 2R	6-9 1S, 2R	6-13 1S, 2R
6-6 1S, 2S	6-10 1S, 2S	6-14 1S, 2S
6-7 1R, 2S	6-11 1R, 2S	
6-8 1R, 2R	6-12 1R, 2R	

As depicted in above Scheme 6, the carboxylic acid obtained in Scheme 1, is reacted with amine having appropriate B substituents in the presence of EDC to produce purposed optically active amide compound represented by general formula (II) having B moiety (I-2) containing chiral carbon.

The B-NH_2 moiety (I-2) having (R) form or (S) form enantiomers due to chiral carbon positioned at 2 is reacted with (R) form or (S) form of carboxylic acid obtained in Scheme 1 to produce various optically active stereoisomers, i.e., (1S, 2R), (1S, 2S), (1R, 2R) and (1R, 2S).

The compound having lower alkyl group at R_5 and R_6 can be prepared by following procedures shown in Scheme 7 and Scheme 8:

Scheme 7

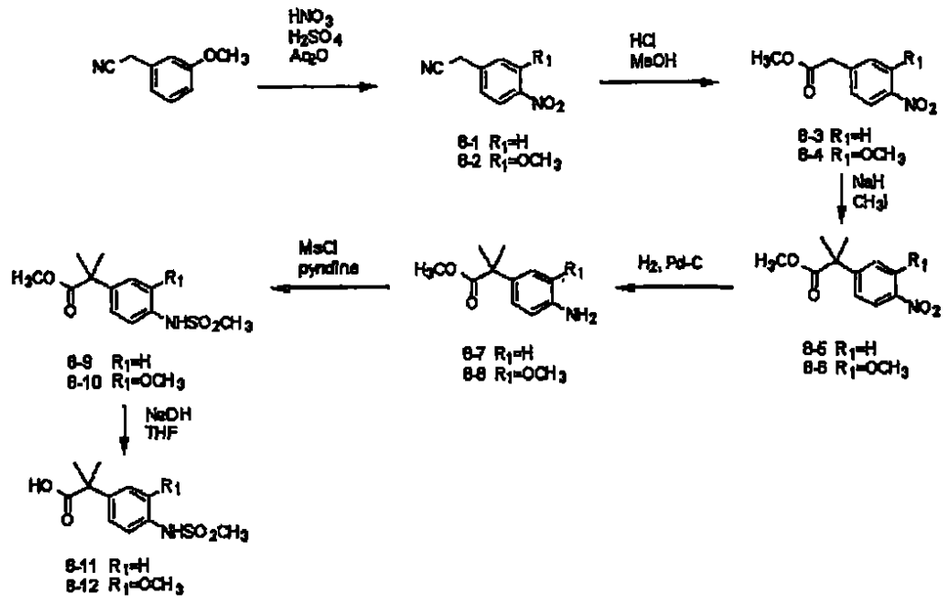


For example, as depicted in above Scheme 7, the compound having halogen atom at any of R_1 and R_4 can prepared as follows:

The ester (1-13) is reacted with appropriate alkylating agent i.e., methyl iodide, in the presence of DMF and hydrogenated metal such as NaH to obtain dimethyl compound (7-1), and similar reactions to the steps ranging from 2nd step to 4th step in Scheme 1 is further performed to produce the compound represented by general formula (II) having dimethyl group (7-4).

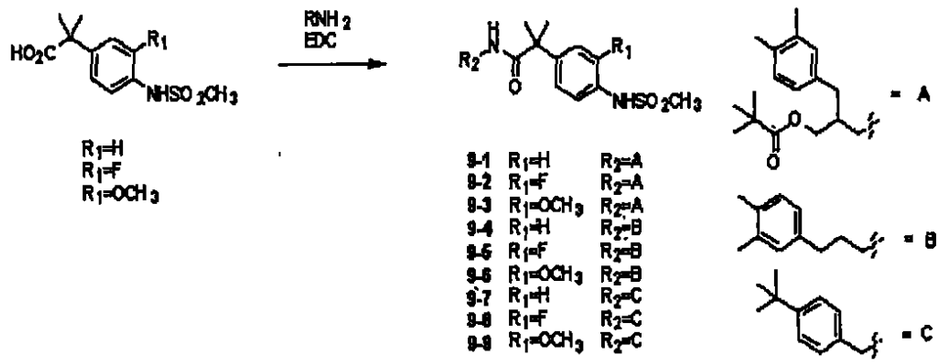
212
213

Scheme 8



For example, the compound having lower alkoxy group or hydrogen atom at any of R_1 and R_4 and methyl groups at both of R_5 and R_6 can prepared by the procedure depicted in above Scheme 8.

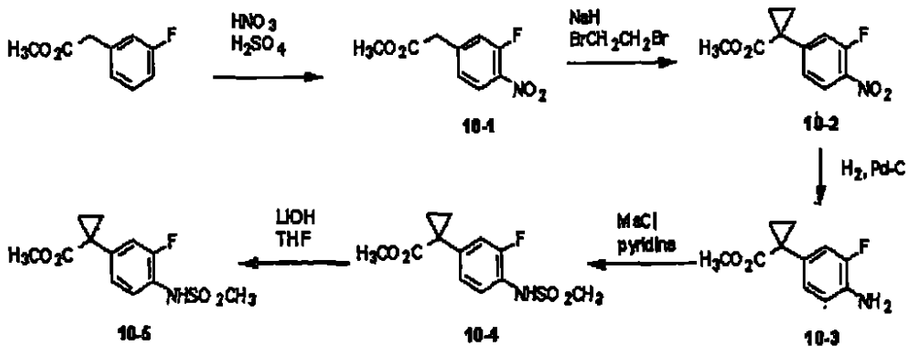
Scheme 9



For example, the compound having NHCO group at A moiety and methyl groups at both of R_5 and R_6 can prepared by the procedure depicted in above Scheme 9.

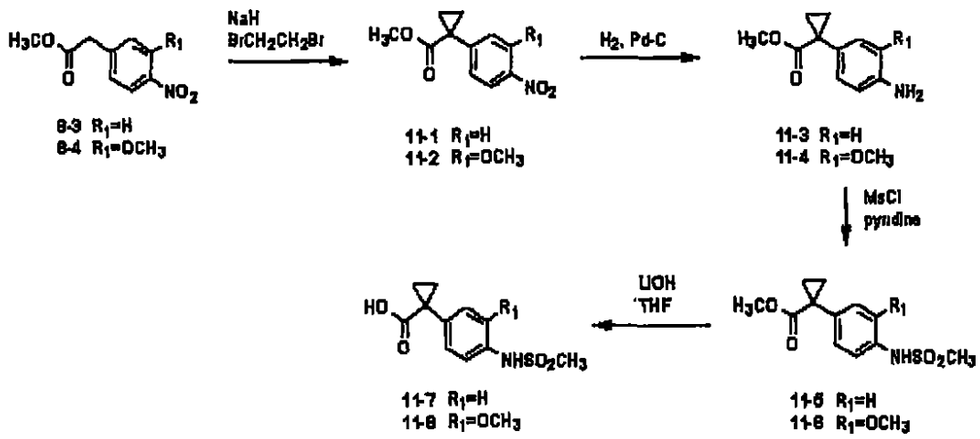
As depicted in above Scheme 9, the carboxylic acid (8-11, 7-4, 8-12) is reacted with amine having appropriate B substituents in the presence of EDC to produce purposed compound represented by general formula (II) having NHCO group at B moiety.

Scheme 10



The compound represented by general formula (II) having cycloalkane at R_5 and R_6, and halogen atoms at any of R_1 and R_4 can prepared by the procedure depicted in Scheme 10.

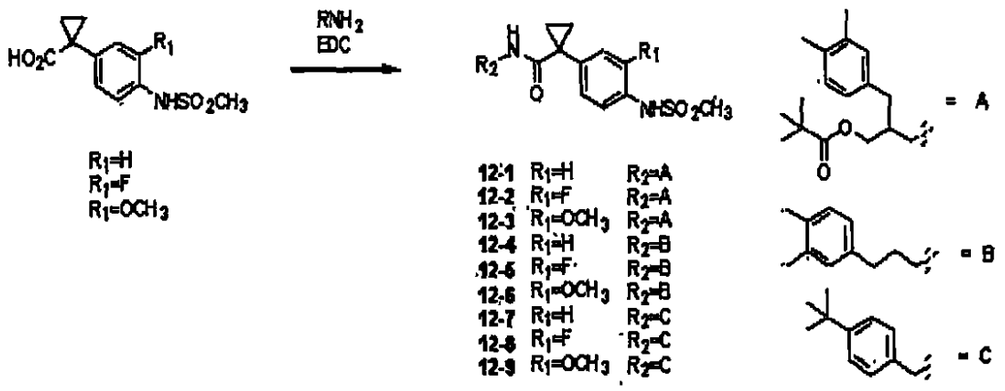
Scheme 11



The compound represented by general formula (II) having cycloalkane at R_5 and R_6, and methoxyl group at any of R_1 and R_4 can prepared by the procedure depicted in Scheme 11.

For example, the ester (8-3. 8-4) is reacted with dihaloalkane reagent such as 1,2-dibromoethane in the presence of metal hydride such as NaH to produce cycloalkyl intermediates (11-1, 11-2) and serial steps comprising reduction, mesylation and alkylation reactions is performed to obtain final carboxylic acid product (11-7, 11-8).

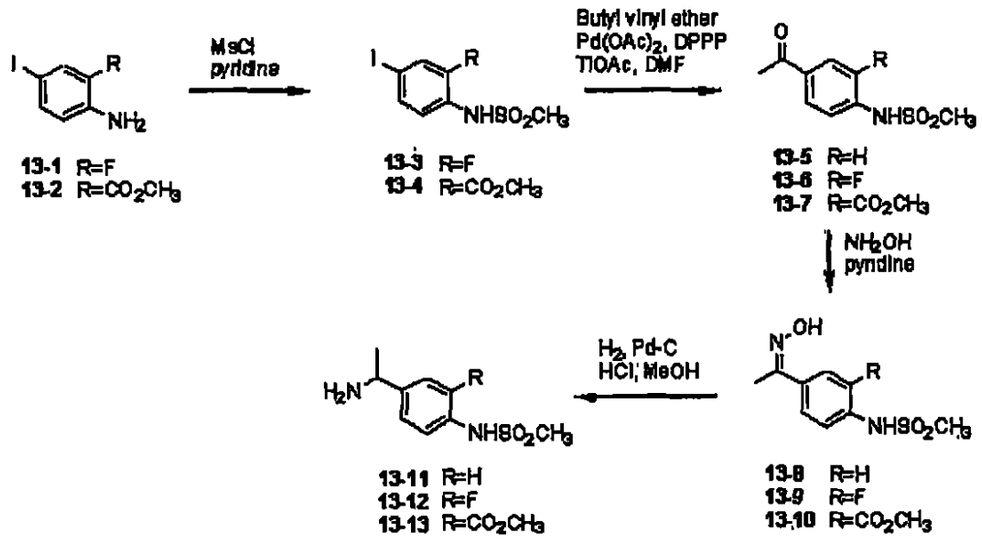
Scheme 12



As depicted as Scheme 12, the carboxylic acid product (11-7, 11-8) is reacted with amine having appropriate B moiet in the presence of EDC to obtain final compound represented by general formula (II) having cycloalkyl group at R_5 and R_6 .

The compound represented by general formula (III) and general formula (IV) having methyl group and hydrogen at R_5 and R_6, can prepared by the procedure depicted in Schemes 13 to 15.

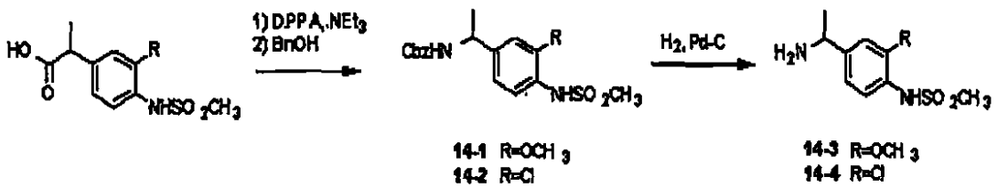
Scheme 13



As depicted in above Scheme 13, the reaction consists of four steps as follows: at 1st step, the 4-iodo amine compound (13-1 to 13-2) dissolved in pyridine is reacted with a

sulfonylating agent, e.g., methane sulfonyl chloride with stirring. The resulting organic solvent layer is extracted, dried, concentrated in vacuo and the residue is further purified with flash column chromatographic method to obtain sulfonyl amine compound (13-3 to 13-4) through the reducing amine to sulfonyl group; at 2nd step, the sulfonyl amine compound (13-3 to 13-4) dissolved in DMF is reacted with metal acetate, preferably, Pd (II) acetate or Tl (I) acetate, in the presence of DPPP (1,3-bisdiphenylphospinopropane) and butylvinylether at the temperature ranging from 60 to 110℃ in the period ranging from 5 to 24 hours and the reaction mixture is cooled at the temperature ranging from 0℃ to room temperature. Acidic solution such as 10%-HCl is added thereto and stirred. The reaction mixture is diluted with ethylacetate, washed with ammonium chloride solution, concentrated with vacuo and purified with flash column chromatographic method to obtain ketone compound (13-5 to 13-7); at 3rd step, the ketone compound and acid halide salt are dissolved in pyridine and heated at the temperature ranging from 40 to 90℃, preferably, 70℃, in the period ranging from 30 mins to 5 hours. The reaction mixture is cooled, diluted and the resulting organic layer is purified with flash column chromatographic method to obtain oxime derivatives (13-8 to 13-10) through substituting ketone with oxime group; at 4th step, the oxime derivatives is hydrogenated with reducing agent, for example, 10% Pd/c dissolved in lower alcohol e.g., methanol. The resultant is filtrated and the filtrate is purified with flash column chromatographic method to obtain amine intermediate compound (13-11 to 13-13) through reducing nitro group to amine group as can be seen in Scheme 13.

Scheme 14

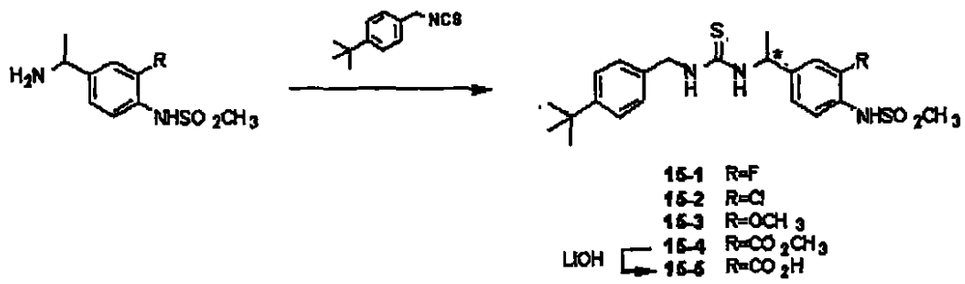


14-1 R=OCH3
14-2 R=Cl

14-3 R=OCH3
14-4 R=Cl

The compound having chloro group or methoxyl group at any of R_1 to R_4, can prepared by the procedure depicted in Scheme 14.

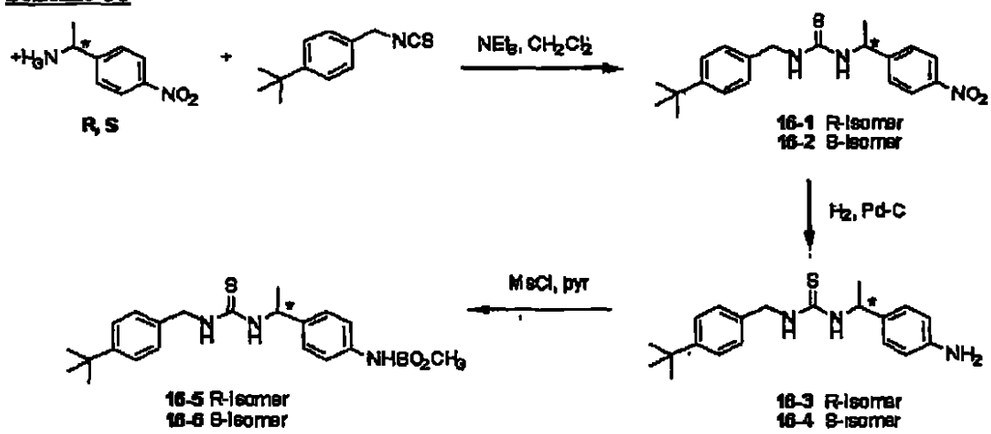
Scheme 15



The thiourea compound represented by general formula (III) and urea compound general formula (IV) can prepared by the procedure depicted in Scheme 15.

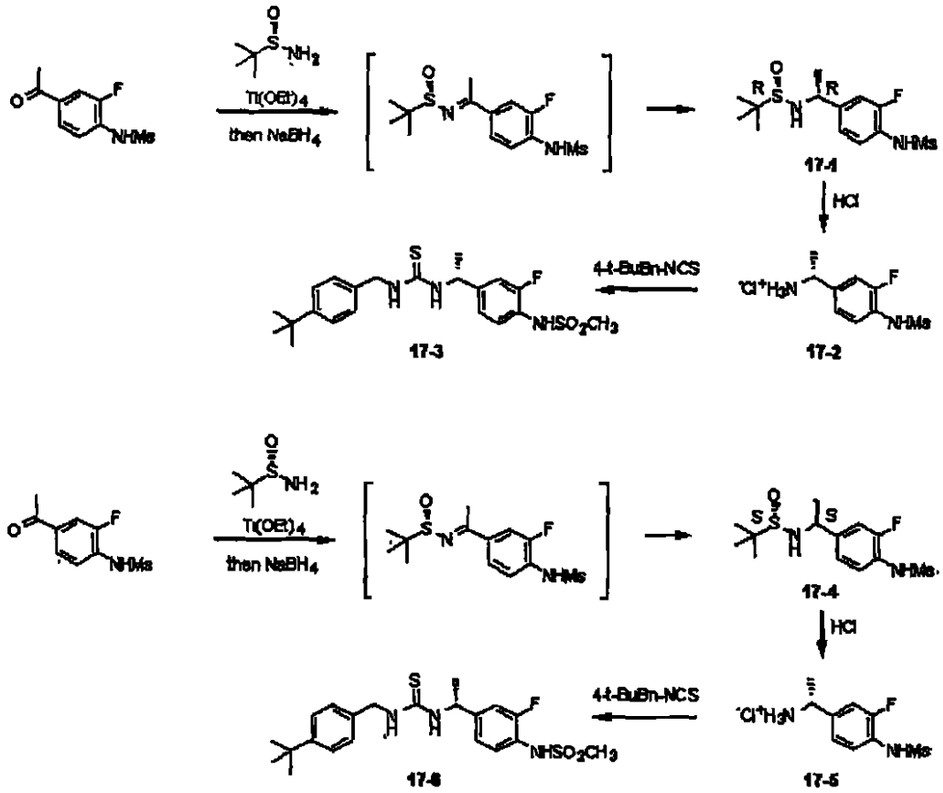
As depicted as Scheme 15, the amine compound obtained in Scheme 14 and isothiocyanate compound (B-NCS) or cyanate compound (B-NCO) having appropriate B moiety is dissolved in DMF and stirred at the temperature ranging from 0℃ to room temperature, in the period ranging from 30 mins to 4 hours, preferably, 2hours. The reaction mixture is diluted with water and the organic solvent layer is extracted, dried, concentrated in vacuo and purified with flash column chromatographic method to obtain purposed thiourea compound or urea compounds (15-1 to 15-5, 18-1 to 18-6, 19-5 to 19-12, 23-1 to 23-2) through coupling reaction.

Scheme 16



The stereoisomers of the compound represented by general formula (III) and general formula (IV) having hydrogen atoms at all the R_1 to R_4, can prepared by the procedure depicted in Scheme 16

Scheme 17

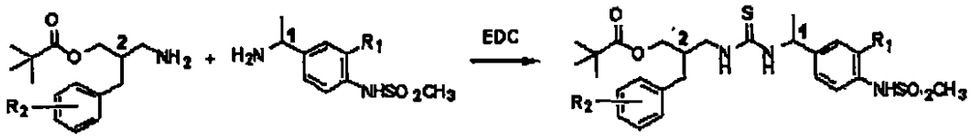


The stereoisomers of the compound represented by general formula (III) and general formula (IV) having halogen atom at any of R_1 to R_4, can prepared by the procedure depicted in Schemes 17 and 18.

As depicted in above Scheme 17, 3'-fluoro-4(methylsulfonylamino)acetophenone is coupled with optically active R form or S form sulfone amine respectively and reduced with reducing agent such as $NaBH_4$ to synthesize R form or S form sulfone amine isomers (17-1 and 17-4) respectively. The amine isomers is further hydrolyzed in acidic condition to obtain optically active amine (17-2, 17-5).

The procedure similar to the methods in Scheme 13 is performed to obtain optically active (R) or (S) thiourea represented by general formula (III) or urea represented by general formula (IV) (17-3 and 17-6).

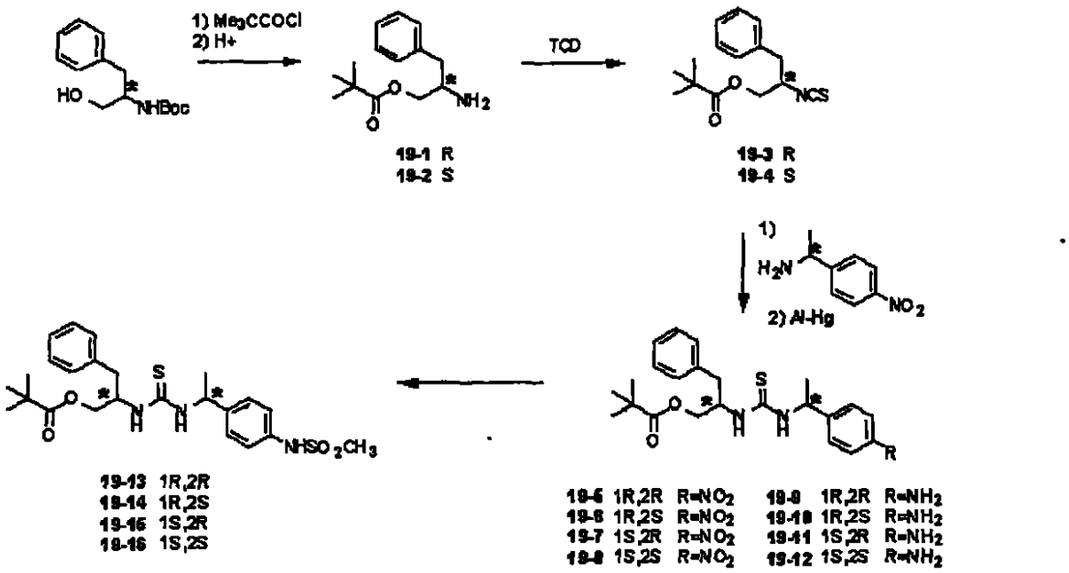
Scheme 18



18-1	1R,2R	R_1=H	R_2=H
18-2	1R,2S	R_1=H	R_2=H
18-3	1S,2R	R_1=H	R_2=H
18-4	1S,2S	R_1=H	R_2=H
18-5	mixture	R_1=H	R_2=3,4-Me_2
18-6	1R	R_1=H	R_2=3,4-Me_2
18-7	1R,2R	R_1=H	R_2=3,4-Me_2
18-8	1R,2S	R_1=H	R_2=3,4-Me_2
18-9	mixture	R_1=H	R_2=4-t-Bu
18-10	1R	R_1=H	R_2=4-t-Bu
18-11	1R,2R	R_1=H	R_2=4-t-Bu
18-12	1R,2S	R_1=H	R_2=4-t-Bu
18-13	mixture	R_1=F	R_2=3,4-Me_2
18-14	mixture	R_1=F	R_2=4-t-Bu

As depicted as Scheme 18, the amine is reacted with benzyl amine in the presence of EDC to obtain final thiourea compound represented by general formula (II) having (I-2) group at B moiety.

Scheme 19



19-1 R
19-2 S

19-3 R
19-4 S

19-13 1R,2R
19-14 1R,2S
19-15 1S,2R
19-16 1S,2S

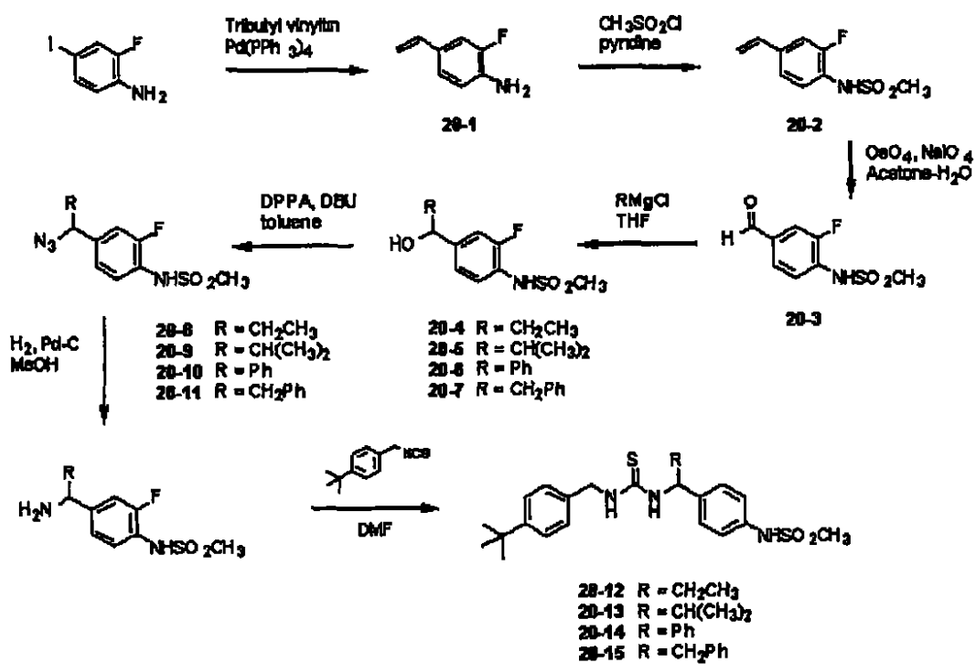
19-5	1R,2R	R=NO_2	19-9	1R,2R	R=NH_2
19-6	1R,2S	R=NO_2	19-10	1R,2S	R=NH_2
19-7	1S,2R	R=NO_2	19-11	1S,2R	R=NH_2
19-8	1S,2S	R=NO_2	19-12	1S,2S	R=NH_2

As depicted in above Scheme 19, the alcohol is reacted with pivaloyl halide, e.g., pivaloyl chloride (Me_3CCOCl) in acidic condition to obtain amine (19-1 and 19-2). The mine is further reacted with 1,1-thiocarbonyl diimidazole(TCD) in the presence of DMF solvent to produce isothiocyanate (19-3, 19-4). The isocyanate is reacted with (R) or (S)

alpha-methyl-4-nitrobenzyl amine HCl in the presence of base e.g., TEA, reduced with reducing agent, for example, Al-Hg and mesylated to obtain (1S, 2R), (1S, 2S), (1R, 2R) and (1R, 2S) thiourea represented by general formula (III) or urea represented by general formula (IV) (19-13 to 19-16).

The amine intermediate compound (13-11 to 13-13) can be prepared by the procedure depicted in following Scheme **20**.

Scheme 20

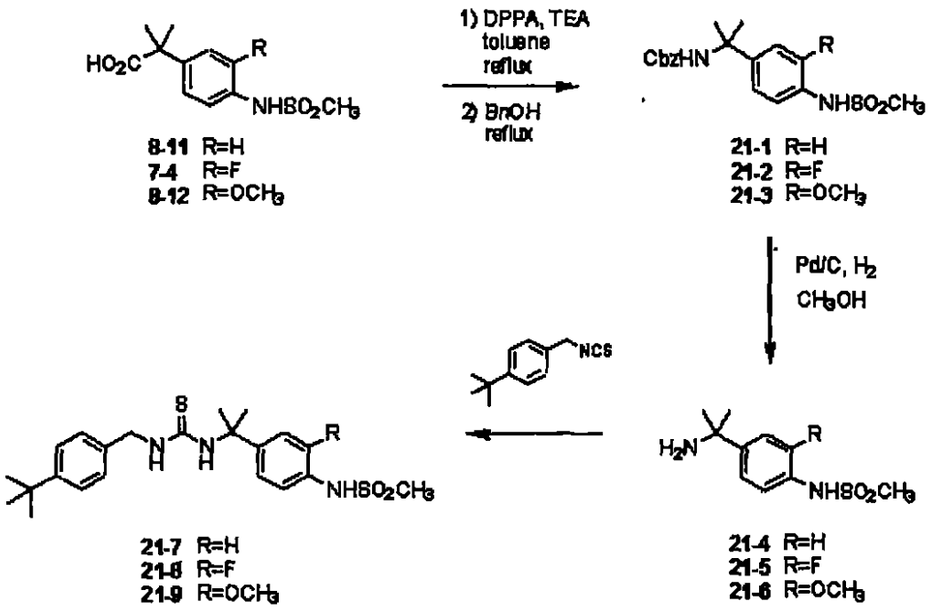


As depicted in above Scheme **20**, 2-fluoro-4-iodoaniline is reacted with tertakis(triphenylphosphine)palladium and tributylvinyltin in the presence with catalitically amount of 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol to obtain 2-fluoro-4-vinylaniline(21-1). The resulting compound is reacted with sulfonylating agent such as methane sulfonyl chloride in the presence of pyridine solvent to produce N-(2-fluoro-4-vinylphenyl)methanesulfoneamide (20-2) and oxidized with oxidizing agent e.g., osmium tetroxide and sodium periodate in the presence of acetone-water mixture solvent to aldehyde intermediate (20-3). The aldehyde compound is reacted with Grignard reagent to obtain alcohol intermediate (2-4 to 20-7) and further reacted with DPPA(diphenylphosphorylazide) and DBU(1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene) in the presence with toluene solvent to produce azide compound (20-8 to 20-11). The azide

intermediate is finally reduced with reducing agent such as Pd/C to produce purposed amine derivative (13-11 t 13-13) selectively.

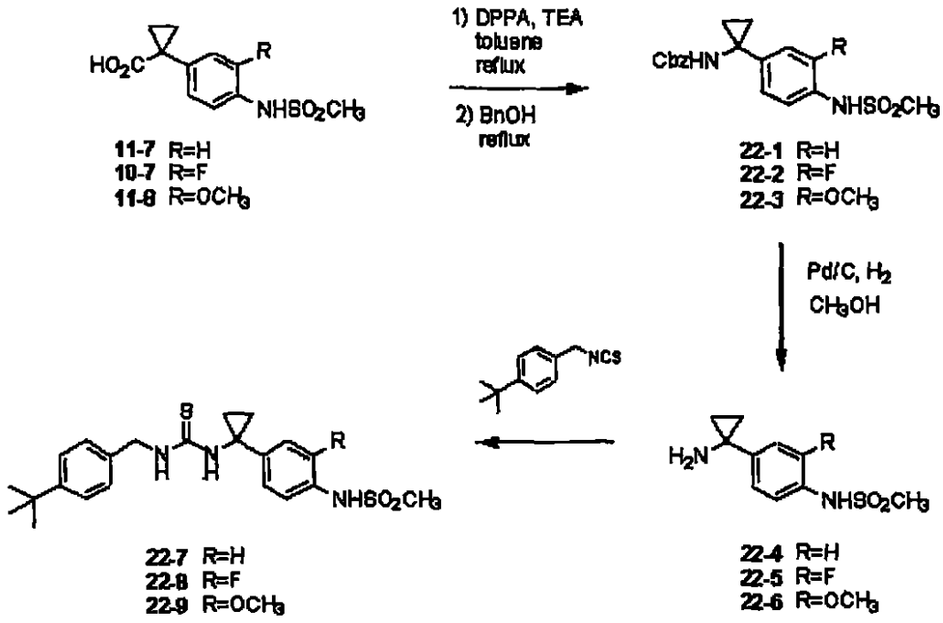
The thiourea compound represented by general formula (III) or urea compound represented by general formula (IV) having methyl groups at both R_5 and R_6 can be prepared by the procedure shown in following Scheme 21.

Scheme 21



As depicted as Scheme 21, the carboxylic acid compound (8-11, 7-4, 8-12) is reacted with DDDPA (diphenylphosphorylazide) and molecular sieve in the presence with base such as TEA and organic solvent and benzyl alcohol is added to the reaction mixture to obtain carbamate (21-1 to 21-3) through Curtius reaction. The carbamates compound is subjected to reduction process with reducing agent such as Pd/C in H_2 gas to obtain amine intemediate (21-4 to 21-6) and coupling reaction shown in Scheme 15 is further subjected to obtain purposed amine is reacted with benzyl amine in the presence of EDC to obtain final thiourea compound represented by general formula (III) or urea compound represented by general formula (IV).

Scheme 22



11-7 R=H
10-7 R=F
11-8 R=OCH3

22-1 R=H
22-2 R=F
22-3 R=OCH3

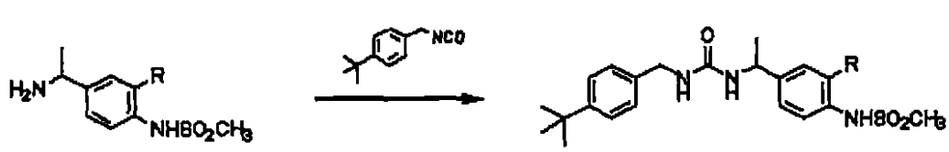
22-7 R=H
22-8 R=F
22-9 R=OCH3

22-4 R=H
22-5 R=F
22-6 R=OCH3

The thiourea compound represented by general formula (III) or urea compound represented by general formula (IV) having cyclopropyl group at R_5 and R_6 can be prepared by the procedure shown in Scheme 22.

As depicted as Scheme 22, the carboxylic acid compound (8-11, 7-4, 8-12) is reacted with DDDPA (diphenylphosphorylazide) and molecular sieve in the presence with base such as TEA and organic solvent and benzyl alcohol is added to the reaction mixture to obtain carbamate (21-1 to 21-3) through Curtius reaction. The carbamates compound is subjected to reduction process with reducing agent such as Pd/C in H_2 gas to obtain amine intemediate (21-4 to 21-6) and coupling reaction shown in Scheme 15 is further subjected to obtain purposed amine is reacted with benzyl amine in the presence of EDC to obtain final thiourea compound represented by general formula (III) or urea compound represented by general formula (IV).

Scheme 23



13-11 R=H
13-12 R=F

23-1 R=H
23-2 R=F

The urea compound represented by general formula (IV) having methyl or hydrogen at R_5 and R_6 can be prepared by the procedure shown in Scheme 23.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) to (V) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient for an antagonist of vanilloid receptor.

The compound of formula (I) to (V) according to the present invention has potent analgesic and anti-inflammatory activity, and the pharmaceutical composition of the present invention thus may be employed to alleviate or relieve acute, chronic or inflammatory pains or to suppress inflammation and to treat urgent urinary incontinence.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising the compound selected from the group consisting of compounds of formula (I) to (V) or the pharmaceutical acceptable salts thereof for preventing and treating pain diseases or inflammatory diseases.

Pain diseases or inflammatory diseases comprise at least one selected from the group consisting of pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, post-operative pain, migraine, arthralgia, neuropathies, nerve injury, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, irritable bowel syndrome, a respiratory disorder such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, fervescence, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease and the like.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising the compound selected from the group consisting of compounds of formula (I) to (V) or the pharmaceutical acceptable salts thereof for preventing and treating urgent urinary incontinence.

The pharmaceutical composition of the present invention comprises the inventive compounds between 0.0001 to 10% by weight, preferably 0.0001 to 1% by weight based on the total weight of the composition.

The present invention also provides an use of compound selected from the group consisting of compounds of formula (I) to (V) or the pharmaceutical acceptable salts

thereof as antagonists of vanilloid receptors.

In accordance with another aspect of the present invention, there is also provided an use of the compound (I) to (V) for manufacture of medicines employed for alleviating or treating pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, post-operative pain, migraine, arthralgia, neuropathies, nerve injury, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, irritable bowel syndrome, a respiratory disorder such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, fervescence, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease, inflammatory disease or urgent urinary incontinence.

The compound of formula (I) to (V) according to the present invention can be provided as a pharmaceutical composition comprising pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants or diluents. For example, the compounds of the present invention can be dissolved in oils, propylene glycol or other solvents, which are commonly used to produce an injection. Suitable examples of the carriers include physiological saline, polyethylene glycol, ethanol, vegetable oils, isopropyl myristate, etc., but are not limited to them. For topical administration, the compounds of the present invention can be formulated in the form of ointments and creams.

In accordance with another aspect of the present invention, there is also provided an method of alleviating or treating pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, post-operative pain, migraine, arthralgia, neuropathies, nerve injury, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, irritable bowel syndrome, a respiratory disorder such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, fervescence, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease, inflammatory disease or urgent urinary incontinence, wherein the method comprises administering a therapeutically effective amount of the compound of formula of (I) to (V) or the pharmaceutically acceptable salt thereof.

Hereinafter, the following formulation methods and excipients are merely exemplary and in no way limit the invention.

The compounds of the present invention in pharmaceutical dosage forms may be

used in the form of their pharmaceutically acceptable salts, and also may be used alone or in appropriate association, as well as in combination with other pharmaceutically active compounds.

The compounds of the present invention may be formulated into preparations for injections by dissolving, suspending, or emulsifying them in aqueous solvents such as normal saline, 5% Dextrose, or non-aqueous solvent such as vegetable oil, synthetic aliphatic acid glycerides, esters of higher aliphatic acids or propylene glycol. The formulation may include conventional additives such as solubilizers, isotonic agents, suspending agents, emulsifying agents, stabilizers and preservatives.

The desirable dose of the inventive compounds varies depending on the condition and the weight of the subject, severity, drug form, route and period of administration, and may be chosen by those skilled in the art. However, in order to obtain desirable effects, it is generally recommended to administer at the amount ranging 0.0001 - 100 mg/kg, preferably 0.001 – 100 mg/kg by weight/day of the inventive compounds of the present invention. The dose may be administered in single or divided into several times per day. In terms of composition, the compounds should be present between 0.0001 to 10% by weight, preferably 0.0001 to 1% by weight based on the total weight of the composition.

The pharmaceutical composition of present invention can be administered to a subject animal such as mammals (rat, mouse, domestic animals or human) via various routes. All modes of administration are contemplated, for example, administration can be made orally, rectally or by intravenous, intramuscular, subcutaneous, intrathecal, epidural or intracerebroventricular injection.

It is anther object of the present invention to provide a use of the above-mentioned compound of the present invention for the preparation of therapeutic agent for the preventing and treating pain disease or inflammatory disease by showing vanilloid receptor-antagonistic activity in human or mammal.

Additionally, it is an object of the present invention to provide a method of treating or preventing pain disease and inflammatory disease by showing vanilloid receptor-antagonistic activity in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of the above-mentioned compound of the present invention together

with a pharmaceutically acceptable carrier thereof.

It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the compositions, use and preparations of the present invention without departing from the spirit or scope of the invention.

Best Mode for Carrying Out the Invention

The present invention is more specifically explained by the following examples. However, it should be understood that the present invention is not limited to these examples in any manner.

EXAMPLES

Example 1 : Preparation of N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(metylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-51, KMJ-372)

Step 1-1. Preparation of ethyl 2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)propionate (1-1, SU-654)

To a stirred solution of potassium t-butoxide (20 mmol) in DMF (20 mL) was added a mixture of 2-fluoro-nitrobenzene (10 mmol) and ethyl-2-chloropropionate (10 mmol) at 0 °C dropwise. After being stirred for 10 min at 0 °C, the mixture was quenched by 1 N HCl solution, diluted with water and extracted with diethyl ether several times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:10) as eluant to afford ethyl 2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)propionate (1-1, SU-654).

68% yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.02 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.0 Hz), 7.2-7.3 (m, 2 H), 4.14 (m, 2 H), 3.78 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.22 (t, 3 H, J = 7.08 Hz)

Step 1-2. Preparation of ethyl 2-(4-amino-3-fluorophenyl)propionate (1-13, SU-656)

A suspension of 2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)propionate(1-1, 5 mmol) and 10% Pd-C (500 mg) in EtOH (30 mL) was hydrogenated under a balloon of hydrogen for 1 h and filtered through Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:4) as eluant to afford 2-(4-amino-3-fluorophenyl)propionate compound(1-13, SU-656).

94% yield, a colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.96 (dd, 1 H, J = 1.7 Hz), 6.87 (dd, 1 H, J = 1.7, 8.3 Hz), 6.71

(dd, 1 H, J = 8.3, 11.9 Hz), 4.11 (m, 2 H), 3.58 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.45 (bs, 2 H), 1.43 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.20 (t, 3 H, J = 7.05 Hz)

Step 1-3. Preparation of ethyl 2-[3-fluoro-4-(metylsulfonylamino)phenyl]propionate compound(1-26, SU-658)

A solution of 2-(4-amino-3-fluorophenyl)propionate (1-13, 4mM) and pyridine (10ml) was dissoluted with methansulfonylchloride (6mM) and was stirred at 0℃ for 10 minutes. The combined organic layers were washed with H_2O and residue was purified by flash column chromatography on silica gel with EtOAc/hexanes (1:2) as eluant to afford ethyl 2-[3-fluoro-4-(metylsulfonylamino)phenyl]propionate compound(1-26, SU-658).

91% yield, white solid mp = 81 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.0-7.1 (m, 2 H), 6.55 (bs, 1 H), 4.12 (m, 2 H), 3.68 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.48 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.22 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)

Step 1-4. Preparation of 2-[3-fluoro-4-(metylsulfonylamino)phenyl]propion acid compound(1-38, SU-660)

A solution of ethyl 2-[3-fluoro-4-(metylsulfonylamino)phenyl]propionate (1-26, 2 mmol) in H_2O and THF (1:2, 30 mL) was treated with lithium hydroxide (6 mmol) and stirred for 4 h at room temperature. The mixture was diluted with H_2O and CH_2Cl_2, acidified by 1 N HCl solution and extracted with CH_2Cl_2 several times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was crystallized by diethyl ether and n-hexane to afford 2-[3-fluoro-4-(metylsulfonylamino)phenyl]propion acid compound(1-38, SU-660)

97% yield, white solid, mp = 120 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, J = 8.04 Hz), 7.1-7.15 (m, 2 H), 6.60 (bs, 1 H), 3.73 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.03 (s, 3 H), 1.51 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

Step 1-5. Preparation of N-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-51, KMJ-372)

A mixture consisting of 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (1-38, 10 mmol), 4-t-butylbenzylamine (12 mmol) and EDC (12 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was filtered off and the filtrate was concentrated. the residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes as eluant to obtain N-(4-*tert*-

butylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(metylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-51, KMJ-372) having following physicochemical properties:

78% yield, white solid, mp = 52-54 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (t, 1 H, J = 8.3 Hz,), 7.32 (bd, 2 H), 7.1-7.2 (m, 4 H), 6.73 (bs, 1 H), 5.83 (bt, 1 H), 4.36 (ddd of AB, 2 H), 3.52 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.00 (s, 3 H), 1.50 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.29 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Example 2 : Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-52 KMJ-470)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-chloro-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

68% yield, white solid, mp = 126-129 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.60 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.43 (d, 1 H, J = 2 Hz), 7.34 (bd, 2 H,), 7.24 (dd, 1 H, J = 8.2, 2 Hz), 7.14 (bd, 2 H), 6.75 (bs, 1 H), 5.68 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 3.50 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.01 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 423 (MH^+)

Example 3 : Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-53 SH-173)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-bromo-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

76% yield, white solid, mp = 66-67 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.55-7.6 (m, 2 H), 7.33 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.27 (dd, 1 H, J = 1.8, 8.6 Hz), 7.12 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 6.80 (bs, 1 H), 5.91 (bt, 1 H), 4.36 (ddd of AB, 2 H), 3.50 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 2.98 (s, 3 H), 1 50 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.29 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 467 (MH^+)

Example 4 : Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-iodo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-54 SH-168)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-iodo-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-iodo-4-

(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

75% yield, white solid, mp = 71 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.80 (d, 1 H, J = 2 Hz), 7.59 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.3-7.37 (m, 3 H), 7.13 (d, 2 H, J = 8.1 Hzr), 6.60 (bs, 1 H), 5.67 (bt, 1 H), 4.39 (ddd of AB, 2 H), 3.48 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.01 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 515 (MH^+)

Example 5 : Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3,5-difluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-55 SH-285)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2,6-difluoro-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3,5-difluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

70% yield, white solid, mp = 80-81 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (dt, 2 H), 7.15 (bd, 2 H), 6.99 (dt, 2 H), 6.16 (bs, 1 H), 5.76 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 4.12 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.50 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 425 (MH^+)

Example 6 : Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-cyano-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-56 SH-219)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-cyano-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-cyano-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

30% yield, white solid, mp = 102-105 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.67 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.63 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.58 (dd, 1 H), 7.35 (bd, 2 H), 7.15 (bd, 2 H), 5.73 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 3.51 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.11 (s, 3 H), 1.53 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.31 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 414 (MH^+)

Example 7 : Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-(*t*-butoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-57 KMJ-806)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-*tert*-butoxycarbonyl-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-(*t*-

229
230

butoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

53% yield, white solid, mp = 75-77 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.67 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.50 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.33 (bd, 2 H), 7.13 (bd, 2 H), 5.74 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 3.55 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.04 (s, 3 H), 1.60 (s, 9 H), 1.53 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 489 (MH^+)

Example 8: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-carboxyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-58 KMJ-788)

The compound **1-58** was prepared from *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-(*t*-butoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(**1-57**) by trifluoro acid hydrolysis.

74% yield, white solid, mp = 180-183 °C

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.45 (bt, 1 H), 8.12 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.64 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.56 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.30 (bd, 2 H), 7.11 (bd, 2 H), 4.29 (bs, 2 H), 3.69 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.04 (s, 3 H), 1.46 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.27 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 433 (MH^+)

Example 9: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-(methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-59 KMJ-838)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-methoxycarbonyl-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-(methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (**1-59**) having following physicochemical properties was synthesized:

79% yield, white solid, mp = 142-144 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.70 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.51 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.33 (bd, 2 H), 7.13 (bd, 2 H), 5.69 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.53 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.05 (s, 3 H), 1.54 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 447 (MH^+)

Example 10: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-(benzylamino)carbonyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-60, J-836)

N-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-(benzylamino)carbonyl-4-

(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-60) was prepared from 1-58 by general amino coupling with benzyl amine.

88% yield, white solid, mp = 79-81 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.65 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.61 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.3-7.38 (m, 8 H), 7.11 (bd, 2 H), 5.84 (bt, 1 H), 4.60 (d, 2 H, J = 6 Hz), 4.35 (ddd of AB, 2 H), 3.48 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 2.97 (s, 3 H), 1.50 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.29 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 522 (MH^+)

Example 11: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-piperidino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-61 YS-65)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-piperidinnitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-piperidino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

86% yield, white solid, mp = 125 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (bs, 1 H,), 7.45 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.31 (bd, 2 H), 7.15 (d, 1 H, J = 2 Hz), 7.10 (bd, 2 H), 7.05 (dd, 1 H, J = 8.4, 2 Hz), 5.59 (bt, 1 H), 4.38 (d of AB, 2 H, J = 5.7 Hz), 3.52 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.04 (s, 3 H), 2.75 (m, 4 H), 1.65-1.75 (m, 4 H), 1.6 (m, 2 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.29 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 472 (MH^+)

Example 12: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-morpholino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-62 YS-49)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-morpholinnitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-morpholino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

84% yield, white solid, mp = 78 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.69 (bs, 1 H), 7.46 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.32 (bd, 2 H), 7.18 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.08-7.15 (m, 3 H), 5.63 (bt, 1 H), 4.38 (d of AB, 2 H, J = 5.5 Hz), 3.85 (m, 4 H), 3.52 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.08 (s, 3 H), 2.84 (m, 4 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.29 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 474 (MH^+)

Example 13: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-(N-boc)piperazino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-63 YS-76)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-(N-Boc)piperazine-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-(N-boc)piperazino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

88% yield, white solid, mp = 103 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.66 (bs, 1 H), 7.46 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.32 (bd, 2 H), 7.15 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.08-7.13 (m, 3 H), 5.60 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 3.58 (m, 4 H), 3.49 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.08 (s, 3 H), 2.79 (m, 4 H), 1.55 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.49 (s, 9 H), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 573 (MH^+)

Example 14: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-piperazino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-64 YS-79)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-piperazine-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-piperazino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

96% yield, white solid, mp = 92 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.46 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.32 (bd, 2 H), 7.18 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.08-7.13 (m, 3 H), 5.60 (bt, 1 H), 4.38 (d of AB, 2 H, J = 5 Hz), 3.52 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.06 (s, 3 H), 3.03 (m, 4 H), 2.80 (m, 4 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.29 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 473 (MH^+)

Example 15: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-65, CHK-717)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propion acid as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

83% yield, white solid, mp = 74-76 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.1-7.5 (m, 5 H), 6.85-6.9 (m, 2 H), 6.75 (bs, 1 H), 5.75 (bt, 1 H), 4.39 (ddd of AB, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.54 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 2.94 (s, 3 H), 1.53 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.31 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Example 16: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[2-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-66 KMJ-708)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 3-fluoro-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[2-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

63% yield, white solid, mp = 111-113 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.3-7.38 (m, 3 H), 7.28 (bs, 1 H), 7.15 (bd, 2 H), 7.02 (dd, 1 H, J = 11.4, 2.2 Hz), 6.87 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.2 Hz), 5.88 (bt, 1 H), 4.41 (ddd of AB, 2 H), 3.84 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.00 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Example 17: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[2-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (1-67 KMJ-698)

Through similar procedure to that in Example 1 excepting using 3-fluoro-nitrobenzene as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[2-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

46% yield, white solid, mp = 134-136 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.34 (bd, 2 H), 7.29 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.15 (bd, 2 H), 7.07 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.2 Hz), 5.88 (bt, 1 H), 4.40 (ddd of AB, 2 H), 3.84 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.00 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 423 (MH^+)

Example 18: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (2-7, KMJ-750)

Step 18-1. Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-(4-nitrophenyl)propionamide (2-1, KMJ-738)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-(4-nitrophenyl)-propionamide as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-(4-nitrophenyl)propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

84% yield, white solid, mp = 146-148 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.16 (dt, 2 H), 7.49 (dt, 2 H), 7.32 (dt, 2 H), 7.10 (dt, 2 H), 5.86 (bt, 1 H), 4.37 (ddd, 2 H), 3.64 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 1.55 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.29 (s, 9 H)

Step 18-2. Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-(4-aminophenyl)propionamide (2-4 KMJ-740)

Through similar procedure to that in Example 1-2 excepting using *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-(4-nitrophenyl)propionamide as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-(4-aminophenyl)propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

95% yield, colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.31 (dt, 2 H), 7.05-7.1 (m, 4 H), 6.65 (dt, 2 H), 5.66 (bt, 1 H), 4.34 (ddd, 2 H), 3.66 (bs, 2 H), 3.49 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 1.51 (d, 3 H, J = 7.1 Hz,), 1.29 (s, 9 H)

Step 18-3. Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (2-7, KMJ-750)

Through similar procedure to that in Example 1-3 excepting using *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-(4-aminophenyl)propionamide as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

93% yield, white solid, mp = 77-79 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.32 (dt, 2 H), 7.27 (dt, 2 H), 7.18 (dt, 2 H), 7.11 (dt, 2 H), 6.96 (bs, 1 H), 5.73 (bt, 1 H), 4.38 (ddd, 2 H), 3.55 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 2.98 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.29 (s, 9 H)

MS (EI) *m/z* 388 (M^+)

Example 19: Preparation of *N*-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (2-8, YS-85)

Through similar procedure to that in Example 18 excepting using 4-chlorobenzyl amine as a starting material, *N*-(4-Chlorobenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

94% yield, white solid, mp = 164 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.24-7.32 (m, 4 H), 7.18 (dt, 2 H), 7.10 (dt, 2 H), 6.59 (bs, 1 H), 5.70 (bt, 1 H), 4.37 (ddd, 2 H), 3.56 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.01 (s, 3 H), 1.53 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (EI) *m/z* 366 (M^+)

Example 20: Preparation of *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (2-9, YS-97)

Through similar procedure to that in Example 18 excepting using 3,4-dichlorobenzyl amine as a starting material, *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

96% yield, white solid, mp = 130 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.18-7.38 (m, 5 H), 7.01 (d, 1 H), 6.38 (bs, 1 H), 5.68 (bt, 1 H), 4.35 (d, 2 H, J = 5.8 Hz), 3.58 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.53 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (EI) *m/z* 400 (M^+)

Example 21: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-(2*S*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (3-5, SU-834)

Step 21-1. *N*-[(1*S*)-1-Benzyl-2-hydroxyethyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl] propionamide (3-1, SU-632-H)

A mixture of 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propion acid (100 mg, 0.234 mmol) and L-phenyl alaninol (71 mg, 0.468 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was refluxed for 3 h and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (2 mL) and purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (2:1) to EtOAc:MeOH (20:1) as eluant to afford *N*-[(1*S*)-1-Benzyl-2-hydroxyethyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl] propionamide.

mp = 150-153 °C, [α] = –20.36 (c 1.00, MeOH)

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.36 (t, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.0-7.28 (m, 7 H), 4.07 (m, 1 H), 3.56 (q, 1 H, J = 7.3 Hz), 3.48 (dd, 2 H, J = 1.2, 5.1 Hz), 2.9-3.0 (m, 4 H), 2.71 (dd, 1 H, J = 9, 14 Hz), 1.27 (d, 3 H, J = 7.05 Hz)

Step 21-2. (2*S*)-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (3-3, SU-668)

A solution of *N*-[(1*S*)-1-Benzyl-2-hydroxyethyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl] propionamide (100 mg, 0.234 mmol) in 3 N H_2SO_4 (1 mL) and 1,4-dioxane (1 mL) was heated to 100 °C for 5 h and cooled to room temperatue. The solution was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 several times. The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to afford (2*S*)-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid.

73% yield

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.1-7.2 (m, 2 H), 6.68 (bs, 1 H), 3.73 (q, 1 H, J = 7.3 Hz), 3.03 (s, 3 H), 1.51 (d, 3 H, J = 7.3 Hz)

[α] = +29.76 (c 1.00, $CHCl_3$)

Step 21-3. *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-(2*S*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (3-5, SU-834)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using (2*S*)-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-(2*S*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

98% yield, white solid, mp 52~54 °C

[α] = -15.5 (c 0.5, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.33 (m, 2 H), 7.06-7.2 (m, 4 H), 6.58 (bs, 1 H), 5.73 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H, J = 5.5, 14.6 Hz), 3.52 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Example 22: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-(2*R*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (3-6, SU-824)

Step 22-1. *N*-[(1*S*)-1-Benzyl-2-hydroxyethyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl] propionamide (3-2, SU-632-L)

Through similar procedure to that in Example 10, *N*-[(1*S*)-1-Benzyl-2-hydroxyethyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl] propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

mp = 164~166 °C, [α] = -25.48 (c 1.00, MeOH)

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.33 (t, 1 H, J = 8.5 Hz), 6.9-7.12 (m, 7 H), 4.12 (m, 1 H), 3.5-3.6 (m, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.88 (dd, 1 H, J = 5.1, 14 Hz), 2.71 (dd, 1 H, J = 9.3, 14 Hz), 1.36 (d, 3 H, J = 7.05 Hz)

Step 22-2. (2*R*)-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (3-4, SU-732)

Through similar procedure to that in Example 10-2 excepting using (2*R*)-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid as a starting material, (2*R*)-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid having following physicochemical properties was synthesized:

The spectral data of this compound is identical to that of 3-3.

[α] = -29.25 (c 1.00, $CHCl_3$)

Step 22-3. *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-(2*R*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (3-6, SU-824)

Through similar procedure to that in Example 10-3, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-(2*R*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

96% yield, white solid, mp = 52~54 °C

$[\alpha]$ = +18.4 (c 0.5, $CHCl_3$)

The spectral data is identical to those of compound 3-5

MS (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Example 23: Preparation of *N*-(4-Chlorobenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-1, SH-291)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-fluoro-4-(metylsulfonylamino)phenyl]propion acid (1-39) with the corresponding 4-chlorobenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Chlorobenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

98% yield, white solid, mp = 129-130 °C

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.25-7.3 (m, 2 H), 7.06-7.2 (m, 4 H), 6.44 (bs, 1 H), 5.67 (bt, 1 H), 4.37 (ddd of AB, 2 H), 3.53 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.03 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 385 $[M-H]^+$

Example 24: Preparation of *N*-(4-Chlorobenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-2, SH-290)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-fluoro-4-(metylsulfonylamino)phenyl]propion acid (1-39) with the corresponding 4-chlorobenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Chlorobenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

98% yield, white solid, mp = 134-135 °C

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.61 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.41 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 7.2-7.3 (m, 3 H), 7.13 (d, 2 H), 6.73 (bs, 1 H), 5.68 (bt, 1 H), 4.38 (ddd of AB, 2 H), 3.52 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 402 (MH^+)

Example 25: Preparation of *N*-(4-Chlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-3, SH-335)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-40**) with the corresponding 4-chlorobenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Chlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

88% yield, white solid, mp = 147 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.60 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 7.24-7.32 (m, 3 H), 7.13 (d, 2 H), 6.74 (bs, 1 H), 5.73 (bt, 1 H), 4.36 (ddd of AB, 2 H), 3.52 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.01 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 446 (MH^+)

Example 26: Preparation of *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-4, SH-94)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 3,4-dichlorobenzylamine compound as a starting material, *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

76% yield, white solid, mp = 130-133 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.36 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.10 (bd, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.51 (bs, 1 H), 5.76 (bt, 1 H), 4.36 (d of AB, 2 H), 3.54 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.03 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Example 27: Preparation of *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-5, SH-286)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propion acid (**1-39**) with the corresponding 3,4-dichlorobenzylamine compound as a starting material, *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

85% yield, white solid, mp = 129-130 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.59 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.41 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.2-7.25

(m, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.78 (bs, 1 H), 5.91 (bt, 1 H), 4.35 (d of AB, 2 H, J = 6 Hz), 3.54 (q, 1 H, J = 7.0 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.0 Hz)

MS (FAB) m/z 435 (M^+)

Example 28: Preparation of *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-6, SH-337)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propion acid (**1-40**) with the corresponding 3,4-dichlorobenzylamine compound as a starting material, *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

98% yield, white solid, mp = 161-162 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.2-7.3 (m, 2 H), 7.04 (dd, 1 H, J = 1.8 & 8.2 Hz), 6.75 (bs, 1 H), 5.75 (bt, 1 H), 4.37 (d of AB, 2 H, J = 6 Hz), 3.53 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) m/z 481 (MH^+)

Example 29: Preparation of *N*-(4-Methylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-7, SH-351)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 4-methylbenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Methylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

96% yield, white solid, mp = 166 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.05-7.2 (m, 6 H), 6.50 (bs, 1 H), 5.66 (bt, 1 H), 4.36 (ddd of AB, 2 H), 3.51 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) m/z 365 (MH^+)

Example 30: Preparation of *N*-(4-Isopropylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-8, KMJ-928)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 4-isoprophylbenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Isopropylbenzyl)-2-[3-

(m, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.78 (bs, 1 H), 5.91 (bt, 1 H), 4.35 (d of AB, 2 H, J = 6 Hz), 3.54 (q, 1 H, J = 7.0 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.0 Hz)

MS (FAB) *m/z* 435 (M^+)

Example 28: Preparation of *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-6, SH-337)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propion acid (**1-40**) with the corresponding 3,4-dichlorobenzylamine compound as a starting material, *N*-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

98% yield, white solid, mp = 161-162 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.2-7.3 (m, 2 H), 7.04 (dd, 1 H, J = 1.8 & 8.2 Hz), 6.75 (bs, 1 H), 5.75 (bt, 1 H), 4.37 (d of AB, 2 H, J = 6 Hz), 3.53 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 481 (MH^+)

Example 29: Preparation of *N*-(4-Methylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-7, SH-351)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 4-methylbenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Methylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

96% yield, white solid, mp = 166 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.05-7.2 (m, 6 H), 6.50 (bs, 1 H), 5.66 (bt, 1 H), 4.36 (ddd of AB, 2 H), 3.51 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 365 (MH^+)

Example 30: Preparation of *N*-(4-Isopropylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-8, KMJ-928)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 4-isoprophylbenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Isopropylbenzyl)-2-[3-

fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

69% yield, white solid, mp = 137-139 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.49 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.05-7.2 (m, 6 H), 6.70 (bs, 1 H), 5.80 (bt, 1 H), 4.36 (ddd of AB, 2 H), 3.52 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.00 (s, 3 H), 2.88 (m, 2 H), 1.51 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.22 (d, 6 H)

MS (FAB) *m/z* 393 (MH^+)

Example 31: Preparation of *N*-(4-Methoxybenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-9, SH-353)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (1-38) with the corresponding 4-metoxybenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Methoxybenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

96% yield, white solid, mp = 138 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.05-7.2 (m, 4 H), 6.82 (d, 2 H), 6.69 (bs, 1 H), 5.80 (bt, 1 H), 4.33 (ddd of AB, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.52 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.01 (s, 3 H), 1.51 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 381 (MH^+)

Example 32: Preparation of *N*-(4-Trifluoromethylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-10, SH-93)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (1-38) with the corresponding 4-trifluoromethylbenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Trifluoromethylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

81% yield, white solid, mp = 150-152 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.5-7.6 (m, 3 H), 7.26 (d, 2 H), 7.05-7.2 (m, 2 H), 5.86 (bt, 1 H), 4.46 (ddd of AB, 2 H), 3.56 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Example 33: Preparation of *N*-(4-Biphenylmethyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-11, KMJ-498)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-

(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 4-phenylbenzylamine compound as a starting material, *N*-(4-Biphenylmethyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

78% yield, white solid, mp = 155-157 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.1-7.58 (m, 12 H), 6.45 (bs, 1 H), 5.71 (bt, 1 H), 4.45 (ddd, 2 H), 3.55 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.01 (s, 3 H), 1.54 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 427 (MH^+)

Example 34: Preparation of *N*-(1-Naphthylmethyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-12, SH-92)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 4-chlorobenzylamine compound as a starting material, *N*-(1-Naphthylmethyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

79% yield, white solid, mp = 159-161 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75-7.9 (m, 3 H), 7.3-7.5 (m, 5 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.04 (bd, 1 H), 6.52 (bs, 1 H), 5.69 (bt, 1 H), 4.86 (ddd, 2 H), 3.49 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 2.96 (s, 3 H), 1.51 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 401 (MH^+)

Example 35: Preparation of *N*-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthalenyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-13, SH-112)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 1,2,3,4—tetrahydro-1-naphtalenamine compound as a starting material, *N*-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthalenyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

73% yield, white solid, mp = 116-117 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (m, 1 H), 6.8-7.2 (m, 6 H), 6.53 (bs, 1 H), 5.62 (bd, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 3.51 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.00 (s, 3 H), 2.75 (m, 2 H), 1.7-1.9 (m, 4 H), 1.53 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 391 (MH^+)

Example 36: Preparation of *N*-[2-(4-*t*-Butylphenyl)ethyl]-2-[3-fluoro-4-

(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-14, KMJ-374)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 2-(4-*t*-Butyl)ethyl amine compound as a starting material, *N*-[2-(4-*t*-Butylphenyl)ethyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

64% yield, white solid, mp = 124-126 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.29 (bd, 2 H), 6.95-7.15 (m, 4 H), 6.52 (bs, 1 H), 5.41 (bt, 1 H), 3.47 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.72 (t, 2 H, J = 6.8 Hz), 1.47 (d, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.31 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Example 37: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-15, SU-770)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl racemic amine compound as a starting material, *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

95% yield, white solid, mp = 128~130 °C,

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.13 (dd, 1 H, J = 1.95, 11.2 H), 7.0-7.07 (m, 2 H), 6.83-6.92 (m, 2 H), 6.57 (bs, 1 H), 3.41 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.2-3.3 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.51 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 2.22 (s, 6 H), 1.7-1.8 (m, 2 H), 1.45 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Example 38: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-(2*R*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-16, SU-774)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-R-amine compound as a starting material, *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-(2*R*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

96% yield, white solid, mp = 128~130 °C

The spectral data of compound **4-16** are identical to those of compound **4-15**.

[α]= -4.23 (c 0.25, $CHCl_3$)
MS (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Example 39: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-(2*S*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-17, SU-776)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-S-amine compound as a starting material, *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-(2*S*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

95% yield, white solid, mp = 128~130 °C

The spectral data of compound **4-17** are identical to those of compound compound **4-15**.

[α] = +4.34 (c 0.25, $CHCl_3$)
MS (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Example 40: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)-2-propenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-18, KMJ-686)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 3-(3,4-Dimethylphenyl)-2-prophenylamine compound as a starting material, *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)-2-propenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

78% yield, white solid, mp = 144-146 °C

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 7.0-7.2 (m, 5 H), 6.58 (bs, 1 H), 6.37 (d, 1 H, *J* = 15.8 Hz), 6.06 (dt, 1 H, *J* = 6.2, 15.8 Hz), 5.57 (bt, 1 H), 3.9-4.02 (m, 2 H), 3.53 (q, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 3.01 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H), 1.52 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz)
MS (FAB) *m/z* 405 (MH^+)

Example 41: Preparation of *N*-[3-(4-Chlorophenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-19, KMJ-518)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 3-(4-Chlorophenyl)propyl amine compound as a starting material, *N*-[3-(4-

Chlorophenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

70% yield, white solid, mp = 141-143 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.02-7.25 (m, 6 H), 6.52 (bs, 1 H), 5.38 (bt, 1 H), 3.44 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.24 (ddd, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 2.55 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.76 (m, 2 H), 1.47 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 413 (MH^+)

Example 42: Preparation of *N*-[3-(4-Chlorophenyl)-2-propenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-20, KMJ-732)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (1-38) with the corresponding 3-(4-Chlorophenyl)prophenyl amine compound as a starting material, *N*-[3-(4-Chlorophenyl)-2-propenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

72% yield, white solid, mp = 151-153 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.08-7.3 (m, 6 H), 6.60 (bs, 1 H), 6.37 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.10 (dt, 1 H, J = 6.2, 15.8 Hz), 5.61 (bt, 1 H), 3.9-4.1 (m, 2 H), 3.54 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (EI) *m/z* 410 (M^+)

Example 43: Preparation of *N*-Benzyloxy-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-21, SH-109)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (1-38) with the corresponding benzyloxyamine compound as a starting material, *N*-Benzyloxy-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

76% yield, white solid, mp = 182-183 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1 H), 7.49 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.25-7.35 (m, 5 H), 7.12 (dd, 1 H, J = 2, 11.2 Hz), 7.02 (dd, 1 H, J = 2, 8.2 Hz), 6.52 (bs, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 3.35 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.46 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 367 (MH^+)

Example 44: Preparation of *N*-Benzhydryl-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-22, SH-130)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding benzhydrylamine compound as a starting material, *N*-Benzhydryl-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

79% yield, white solid, mp = 160-161 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 7.0-7.4 (m, 10 H), 6.20 (d, 1 H), 6.04 (bt, 1 H), 3.58 (q, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 3.00 (s, 3 H), 1.52 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 427 (MH^+)

Example 45: Preparation of *N*-(2,2-Diphenylethyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-23, SH-116)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 2,2-Diphenylethylamine compound as a starting material, *N*-Benzhydryl-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

64% yield, white solid, mp = 129 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 7.1-7.3 (m, 10 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.50 (bs, 1 H), 5.28 (bt, 1 H), 4.12 (t, 1 H), 3.75-3.95 (m, 2 H), 3.37 (q, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 3.01 (s, 3 H), 1.40 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 441 (MH^+)

Example 46: Preparation of *N*-(3,3-Diphenylpropyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-24, KMJ-378)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 2,2-Diphenylprophylamine compound as a starting material, *N*-(3,3-Diphenylpropyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

76% yield, white solid, mp = 66-68 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 7.0-7.3 (m, 12 H), 6.45 (bs, 1 H), 5.27 (bt, 1 H), 3.85 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 3.34 (q, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 3.21 (ddd, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.24 (dd, 2 H), 1.43 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 455 (MH^+)

246
247

Example 47: Preparation of *N*-(3,3-Diphenyl-2-propenyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-25, KMJ-724)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 3,3-Diphenyl-2-propenylamine compound as a starting material, *N*-(3,3-Diphenyl-2-propenyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

78% yield, white solid, mp = 155-157 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.05-7.4 (m, 12 H), 6.50 (bs, 1 H), 6.00 (t, 1 H, J = 7.0 Hz), 5.44 (bt, 1 H), 3.85-4.0 (m, 2 H), 3.46 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.01 (s, 3 H), 1.48 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (EI) *m/z* 452 (M^+)

Example 48: Preparation of *N*-[3,3-Di(4-methylphenyl)-2-propenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-26, KMJ-908)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 3,3-Di(4-methylphenyl)-2-propenyl amine compound as a starting material, *N*-[3,3-Di(4-methylphenyl)-2-propenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

72% yield, white solid, mp = 163-165 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.49 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 6.95-7.2 (m, 10 H), 5.93 (t, 1 H, J = 7.0 Hz), 5.56 (bt, 1 H), 3.8-4.0 (m, 2 H), 3.47 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.00 (s, 3 H), 2.34 (d, 6 H), 1.47 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) *m/z* 481 (MH^+)

Example 49: Preparation of *N*-[3,3-Di(4-fluorophenyl)-2-propenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-27, SH-135)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 3,3-Di(4-fluorophenyl)-2-propenyl amine compound as a starting material, *N*-[3,3-Di(4-fluorophenyl)-2-propenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

78% yield, white solid, mp = 57-60 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.49 (t, 1 H, J = 8 3 Hz), 6.9-7.2 (m, 10 H), 6.72 (bs, 1 H), 5.92 (t, 1 H, J = 7.0 Hz), 5.58 (bs, 1 H), 3.8-4.0 (m, 2 H), 3.48 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 3

H), 1.48 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) m/z 489 (MH^+)

Example 50: Preparation of *N*-[2-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*]cyclohepten-5-yliden)ethyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (4-28, SH-199)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionic acid (**1-38**) with the corresponding 2-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*]cyclohepten-5-ylidenethyl amine compound as a starting material, *N*-[2-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*]cyclohepten-5-yliden)ethyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide having following physicochemical properties was synthesized:

76% yield, white solid, mp = 67-69 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.05-7.25 (m, 10 H), 6.49 (bs, 1 H), 5.80 (t, 1 H), 5.40 (bt, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.43 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.2-3.4 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 1.46 (d, 3 H, J = 7.1 Hz)

MS (FAB) m/z 479 (MH^+)

Example 51: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (5-1, CHK-512)

The *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

75% yield, white solid, mp = 112-115 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.28 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 6.8-7.05 (m, 3 H), 6.36 (bs, 1 H), 5.77 (bt, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 2.95-3.35 (m, 2 H), 2.97 (m, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.1-2.25 (m, 6 H), 2.04 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H), 1.20 (s, 9 H)

MS (FAB) m/z 503 (MH^+)

Example 52: Preparation of *N*-[2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (5-2, CHK-514)

The *N*-[2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

82% yield, white solid, mp = 97-100 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.0-7.35 (m, 7 H), 6.38 (bs, 1 H), 5.81 (bs, 1 H), 4.02 (m, 1 H),

3.78 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 2.95-3.1 (m, 4 H,), 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 531 (MH^+)

Example 53: Preparation of 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]propionamide (5-3, SU-542)

The 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

67% yield, white solid, mp = 46-48 °C

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (dt, 1 H), 7.0-7.2 (m, 3 H), 6.8-6.95 (m, 2 H), 6.58 (bs, 1 H), 5.91 (bt, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.25-3.5 (m, 2 H), 2.9-3.1 (m, 4 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.22 (s, 1 H)

MS (FAB) *m/z* 521 (MH^+)

Example 54: Preparation of 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]propionamide (5-4, SU-564)

The 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

82% yield, white solid, mp = 113-115 °C

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (dt, 1 H), 7.30 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.15 (dt, 1 H), 7.02-7.1 (m, 3 H), 6.82 (bs, 1 H), 6.00 (bt, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.3-3.5 (m, 2 H), 2.95-3.1 (m, 4 H), 2.5-2.6 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.30 (s, 1 H), 1.22 (s, 1 H)

MS (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Example 55: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (5-5, CHK-479)

The *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

87% yield, white solid, mp = 54-57 °C

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 (m, 1 H), 6.7-7.05 (m, 5 H), 5.86 (bt, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.78 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 2.95-3.35 (m, 2 H), 2.90 (m, 3 H), 2.4-2.6

(m, 2 H), 2.1-2.25 (m, 6 H), 2.04 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H), 1.19 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 533 (MH^+)

Example 56: Preparation of *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (5-6, CHK-499)

The *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

80% yield, white solid, mp = 54-57 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.46 (m, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.03 (m, 2 H), 6.8-6.95 (m, 2 H), 6.72 (bs, 1 H), 5.83 (bt, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.88 (m, 3 H), 3.78 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.92 (m, 3 H), 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.48 (d, 3 H), 1.30 (s, 9 H) 1.21 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 561 (MH^+)

Example 57: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (5-7, KMJ-472)

The *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

62% yield, white solid, mp = 127-129 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.60 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 6.8-7.05 (m, 3 H), 6.72 (bs, 1 H), 5.90 (bt, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.99 (m, 3 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.47 (m, 3 H), 1.22 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 537 (M^+)

Example 58: Preparation of *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (5-8, KMJ-690)

The *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

58% yield, white solid, mp = 142-144 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.59 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.82 (bd, 1 H), 5.98 (bt, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.32 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.5-2.6 (m, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 1.46 (m, 3

H), 1.30 (s, 9 H), 1.22 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 563 (M^+-1)

Example 59: Preparation of *N*-[(*R*)-1-Benzyl-2-(pivaloyloxy)ethyl]-(*S*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-1, SU-730)

The *N*-[(*R*)-1-Benzyl-2-(pivaloyloxy)ethyl]-(*S*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

96% yield, white solid, mp = 115 °C, [α] = -1.75 (c 1.00, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 6.95-7.25 (m, 7 H), 6.60 (bs, 1 H), 5.54 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 4.42 (m, 1 H), 4.04 (ddd of AB, 2 H), 3.43 (q, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 3.04 (s, 3 H), 2.75 (dd of AB, 2 H), 1.43 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.19 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 479 (MH^+)

Example 60: Preparation of *N*-[(*S*)-1-Benzyl-2-(pivaloyloxy)ethyl]-(*S*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-2, SU-634)

The *N*-[(*S*)-1-Benzyl-2-(pivaloyloxy)ethyl]-(*S*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

98% yield, white solid, mp = 125~ 126 °C, [α] = -12.56 (c 1.00, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) *δ* 7.50 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 7.0-7.32 (m, 7 H), 6.48 (bs, 1 H), 5.60 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 4.38 (m, 1 H), 4.00 (ddd of AB, 2 H), 3.43 (q, 1 H, *J* = 7.08 Hz), 3.02 (s, 3 H), 2.82 (ddd of AB, 2 H), 1.44 (d, 3 H, *J* = 7.08 Hz), 1.13 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 479 (MH^+)

Example 61: Preparation of *N*-[(*S*)-1-Benzyl-2-(pivaloyloxy)ethyl]-(*R*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-3, SU-636)

The *N*-[(*S*)-1-Benzyl-2-(pivaloyloxy)ethyl]-(*R*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

95% yield, white solid, mp = 117~119 °C, [α] = +1.46 (c 1.00, $CHCl_3$)

The spectral data of the compound **6-3** is identical to that of **6-1**.

MS (FAB) *m/z* 479 (MH^+)

Example 62: Preparation of *N*-[(*R*)-1-Benzyl-2-(pivaloyloxy)ethyl]-(*R*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-4, SU-728)

The *N*-[(*R*)-1-Benzyl-2-(pivaloyloxy)ethyl]-(*R*)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

93% yield, white solid mp 124~126 °C, [α] = +11.8 (c 1.00, $CHCl_3$)

The spectral data of the compound **6-4** is identical to that of **6-2**.

MS(FAB) *m/z* 479 (MH^+)

Example 63: Preparation of *N*-[(2R)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-5, SU-826)

The *N*-[(2R)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

87% yield, white solid, mp = 40-42 °C

[α] = +8.2 (c 0.5, $CHCl_3$)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 7.06-7.32 (m, 7 H), 6.50 (bs, 1 H), 5.93 (bt, 1 H), 4.05 (dd, 1 H, *J* = 4, 11.5 Hz), 3.76 (dd, 1 H, *J* = 5, 11.5 Hz), 3.45 (q, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 3.36 (dt, 1 H), 2.9-3.05 (m, 4 H), 2.58 (d, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.09 (m, 1 H, CH), 1.47 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.22 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 493 (MH^+)

Example 64: Preparation of *N*-[(2S)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-6, SU-830)

The *N*-[(2S)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

86% yield, white solid, mp = 92~94 °C

[α] = +5.8 (c 0.5, $CHCl_3$)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, *J* = 8.25 Hz), 7.06-7.32 (m, 7 H), 6.52 (bs, 1 H), 5.92 (bt, 1 H), 4.08 (dd, 1 H, *J* = 4, 11.5 Hz), 3.79 (dd, 1 H, *J* = 5, 11.5 Hz), 3.46 (q, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 3.33 (dt, 1 H), 3.03 (dt, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.48-2.62 (m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.22 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 493 (MH^+)

Example 65: Preparation of *N*-[(2S)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-7, SU-838)

The *N*-[(2S)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-

(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

88% yield, white solid, mp = 40-42 °C

[α]= -10.5 (c 0.5, $CHCl_3$)

Its spectral data of the compound **6-7** are identical to those of compound **6-5**

Example 66: Preparation of *N*-[(2R)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-8, SU-818)

The *N*-[(2R)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

89% yield, white solid, mp = 92~94 °C

[α] = -12.5 (c 0.5, $CHCl_3$)

Its spectral data of the compound **6-8** are identical to those of compound **6-6**.

Example 67: Preparation of *N*-[(2R)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-9, MK-271)

The *N*-[(2R)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

90% yield, white solid, mp = 44-46 °C

[α]= +6.6 (c 1.0, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (t, 1 H, J = 8.25 Hz), 7.31 (d, 2 H), 7.16 (dd, 1 H, J = 11.2, 1.8 Hz), 7.03-7.1 (m, 3 H), 6.41 (bs, 1 H), 5.91 (bt, 1 H), 4.06 (dd, 1 H, J = 4, 11.5 Hz), 3.78 (dd, 1 H, J = 5, 11.5 Hz), 3.43 (q, 1 H, J = 7 Hz), 3.36 (ddd, 1 H), 2.9-3.05 (m, 4 H), 2.55 (d, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.08 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H, J = 7 Hz), 1.30 (s, 9 H), 1.22 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Example 68: Preparation of *N*-[(2S)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-10, MK-272)

The *N*-[(2S)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

92% yield, white solid, mp = 43-45 °C

[α]= +11.0 (c 1.0, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, J = 8.25 Hz), 7.30 (d, 2 H), 7.17 (dd, 1 H, J = 11.2, 1.8 Hz), 7.0-7.1 (m, 3 H), 6.50 (bs, 1 H), 5.90 (bt, 1 H), 4.08 (dd, 1 H, J = 4, 11.5 Hz), 3.81 (dd, 1 H, J = 5, 11.5 Hz), 3.45 (q, 1 H, J = 7 Hz), 3.34 (ddd, 1 H), 2.9-3.1 (m, 4 H), 2.53 (ddd of AB, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H, J = 7 Hz), 1.30 (s, 9 H), 1.22 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Example 69: Preparation of *N*-[(2S)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-11, MK-450)

The *N*-[(2S)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

87% yield, white solid, mp = 44-46 °C

[α]= -8.1 (c 1.0, $CHCl_3$)

MS (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Its spectral data of the compound **6-11** are identical to those of compound **6-9**.

Example 70: Preparation of *N*-[(2R)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-12, MK-452)

The *N*-[(2R)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

90% yield, white solid, mp = 43-45 °C

[α]= -6.7 (c 1.0, $CHCl_3$)

MS (FAB) *m/z* 549 (MH^+)

Its spectral data of the compound **6-12** are identical to those of compound **6-10**.

Example 71: Preparation of *N*-[(2R)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-13, MK-453)

The *N*-[(2R)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

92% yield, white solid, mp = 61-63 °C

[α]= -3.18 (c 1.0, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.59 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.41 (d, 1 H, J = 2 Hz), 7.31 (d, 2 H) 7.22 (dd, 1 H, J = 8.4, 2 Hz), 7.07 (d, 2 H), 6.74 (bs, 1 H), 5.93 (bt, 1 H), 4.06 (dd, 1 H, J = 4, 11.3 Hz), 3.79 (dd, 1 H, J = 4.8, 11.3 Hz), 3.41 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.35 (ddd, 1

H), 2.95-3.05 (m, 4 H), 2.55 (d, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.09 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (s, 9 H), 1.22 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 566 (MH^+)

Example 72: Preparation of *N*-[(2S)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (6-14, MK-451)

The *N*-[(2S)-2-(4-*t*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-(2S)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

90% yield, white solid, mp = 55-57 °C

[δ]= +3.24 (c 1.0, $CHCl_3$)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.61 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.42 (d, 1 H, J = 2 Hz), 7.30 (d, 2 H), 7.23 (dd, 1 H, J = 8.4, 2 Hz), 7.05 (d, 2 H), 6.72 (bs, 1 H), 5.91 (bt, 1 H), 4.09 (dd, 1 H, J = 4, 11.3 Hz), 3.81 (dd, 1 H, J = 5, 11.3 Hz), 3.43 (q, 1 H, J = 7.1 Hz), 3.34 (ddd, 1 H), 2.95-3.08 (m, 4 H), 2.53 (ddd of AB, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H, J = 7.1 Hz,), 1.30 (s, 9 H), 1.22 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 566 (MH^+)

Example 73 : Preparation of 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (7-4, CHK-624)

Step 73-1. Preparation of Ethyl 2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)-2-methylpropionamide (7-1, CHK-623)

To a stirred solution of ethyl 2-(4-amino-3-fluorophenyl)propionate compound(1-13, 10 mmol, 20 mmol) and NaH(12mmol) in DMF (20 mL) was added a CH_3I (15 mmol) at 0 °C dropwise. After being stirred for 10 min at 0 °C, the mixture was quenched by 1 N HCl solution, diluted with water and extracted with diethyl ether several times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:10) as eluant to afford Ethyl 2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)-2-methylpropionamide (7-1, CHK-623).

84% yield, yellow oil

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.04 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.5 Hz), 7.24-7.31 (m, 2 H), 4.15 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 1.60 (s, 6 H), 1.21 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)

Step 73-2. Preparation of Ethyl 2-(4-amino-3-fluorophenyl)-2-methylpropionamide (7-2, CHK-633)

Through similar procedure to that in Example 1-2 excepting using Ethyl 2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)-2-methylpropionamide(7-1), Ethyl 2-(4-amino-3-fluorophenyl)-2-methylpropionamide having following physicochemical properties was synthesized:

98% yield, redish oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.01 (dd, 1 H, J = 2.2, 12.9 Hz), 6.93 (dd, 1 H, J = 2.2, 8.3 Hz), 6.75 (t, 1 H, J = 8.5 Hz), 4.10 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.62 (bs, 2 H), 1.52 (s, 6 H), 1.19 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)

Step 73-3. Preparation of Ethyl 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (7-3, CHK-654)

Through similar procedure to that in Example 1-3 excepting using Ethyl 2-(4-amino-3-fluorophenyl)-2-methylpropionamide (7-2), Ethyl 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide having following physicochemical properties was synthesized:

88% yield, white solid, mp = 71-72 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.1-7.2 (m, 2 H), 6.56 (bs, 1 H), 4.13 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.04 (s, 1 H), 1.56 (s, 6 H), 1.20 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)

Step 73-4. Preparation of 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (7-4, CHK-624)

Through similar procedure to that in Example 1-4 excepting using Ethyl 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(7-3), 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid having following physicochemical properties was synthesized:

88% yield, white solid, mp = 152-153 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.18-7.25 (m, 2 H), 6.59 (bs, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 1.59 (s, 6 H)

Example 74: Preparation of 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (8-11, CHK-518)

Step 74-1. Preparation of 4-Nitrobenzonitrile (8-1)

4-Nitrobenzonitrile is commercially available(sigma Aldrich, No.N1,200-7)

Step 74-2. Preparation of Methyl (4-nitrophenyl)acetate (8-3, CHK-500)

To a stirred solution of 4-Nitrobenzonitrile (8-1) in MeOH was added a HCl 3-4 drops. After having a reflux for 10 hr, the mixture was concentrated in vacuo. The

256
257

residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:10) as eluant to afford Methyl (4-nitrophenyl)acetate (8-3, CHK-500). 82 % yield, yellow solid, mp = 49-50 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.15 (bd, 2 H), 7.43 (bd, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H)

Step 74-3. Preparation of Methyl 2-(4-nitrophenyl)-2-methylpropionamide (8-5, CHK-508)

Through similar procedure to that in Example 38-1 excepting using Ethyl Methyl (4-nitrophenyl)acetate (8-3), Methyl 2-(4-nitrophenyl)-2-methylpropionamide (8-5, CHK-508) having following physicochemical properties was synthesized:

95 % yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.18 (bd, 2 H), 7.50 (bd, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H)

Step 74-4. Preparation of Methyl 2-(4-aminophenyl)-2-methylpropionamide (8-7, CHK-509)

Through similar procedure to that in Example 1-2 excepting using Methyl 2-(4-nitrophenyl)-2-methylpropionamide (8-5), Methyl 2-(4-aminophenyl)-2-methylpropionamide(8-7, CHK-509) having following physicochemical properties was synthesized:

80 % yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (bd, 2 H), 6.66 (bd, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 1.52 (s, 6 H)

Step 74-5. Preparation of Methyl 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (8-9, CHK-516)

Through similar procedure to that in Example 1-3 excepting using Methyl 2-(4-aminophenyl)-2-methylpropionamide (8-7), Methyl 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (8-9, CHK-516) having following physicochemical properties was synthesized:

96 % yield, yellow solid, mp = 123-125 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.33 (bd, 2 H), 7.18 (bd, 2 H), 6.67 (bs, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H)

Step 74-6. Preparation of 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (8-11, CHK-518)

Through similar procedure to that in Example 1-4 excepting using Methyl 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (8-9), 2-[4-

(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (8-11, CHK-518) having following physicochemical properties was synthesized:

92% yield, yellow solid, mp = 148-151 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.39 (bd, 2 H), 7.19 (bd, 2 H), 6.44 (bs, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H)

Example 75: Preparation of 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionic acid (8-12, CHK-491)

Step 75-1. Preparation of 3-Methoxy-4-nitrobenzonitrile (8-2, CHK-78)

The 3-Methoxy-4-nitrobenzonitrile (8-2) on the market was prepared from 3-methoxybenzonitryl by previous literature procedure (Gallacher et al., *Biogenic Amines*, pp49-62, 1995)

44 % yield, yellow solid, mp = 87-89 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.88 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.07 (d, 1 H, J = 1.7 Hz), 7.00 (dd, 1 H, J = 1.7, 8.3 Hz), 4.00 (s, 3 H), 3.84 (s, 2 H)

Step 75-2. Preparation of Methyl (3-methoxy-4-nitrophenyl)acetate (8-4, CHK-143)

Through similar procedure to that in Example 74-2 excepting using 3-Methoxy-4-nitrobenzonitrile(8-2), Methyl (3-methoxy-4-nitrophenyl)acetate (8-4, CHK-143) having following physicochemical properties was synthesized:

79 % yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.83 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 1.7 H), 6.94 (dd, 1 H, J = 1.7, 8.3 Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.69 (s, 2 H)

Step 75-3. Preparation of Methyl 2-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-2-methylpropionamide (8-6, CHK-469)

Through similar procedure to that in Example 73-1 excepting using Methyl (3-methoxy-4-nitrophenyl)acetate (8-4), Methyl 2-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-2-methylpropionamide (8-6, CHK-469) having following physicochemical properties was synthesized:

82 % yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.80 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 2 Hz), 6.96 (dd, 1 H, J = 2, 8.5 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H)

Step 75-4. Preparation of Methyl 2-(3-methoxy-4-aminophenyl)-2-methylpropionamide (8-8, CHK-481)

Through similar procedure to that in Example 1-2 excepting using 2-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-2-methylpropionamide (**8-6**), Methyl 2-(3-methoxy-4-aminophenyl)-2-methylpropionamide (**8-8**, CHK-481) having following physicochemical properties was synthesized:

82 % yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.75-6.80 (m, 2 H), 6.66 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H)

Step 75-5. Preparation of Methyl 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionamide (**8-10**, CHK-489)

Through similar procedure to that in Example 1-3 excepting using Methyl 2-(3-methoxy-4-aminophenyl)-2-methylpropionamide (**8-8**), Methyl 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionamide (**8-10**, CHK-489) having following physicochemical properties was synthesized:

90 % yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.46 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 6.95 (dd, 1 H, J = 2, 8.4 Hz), 6.88 (d, 1 H, J = 2 Hz), 6.75 (bs, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H)

Step 75-6. Preparation of 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionic acid (**8-12**, CHK-491)

Through similar procedure to that in Example 1-4 excepting using NaOH of Methyl 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionamide (**8-10**) as metal salt, 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionic acid (**8-12**, CHK-491) having following physicochemical properties was synthesized:

89 % yield, white solid, mp = 122-124 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.00 (dd, 1 H, J = 1.8, 8.3 Hz), 6.94 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 6.78 (bs, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H)

Example 76: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-1, CHK-520)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (**8-11**), *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (**9-1**, CHK-520) having following physicochemical properties was synthesized:

89 % yield, yellow solid, mp = 126-130 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.34 (dd, 2 H, J = 8.3, 1 Hz), 7.18 (d, 2 H, J = 8.3, 1 Hz), 6.8-7.05 (m, 3 H), 6.44 (bs, 1 H), 5.60 (t, 1 H), 3.95 (dt, 1 H), 3.76 (ddd, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 3.00 (d, 3 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.53 (s, 6 H), 1.19 (d, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 517 (MH^+)

Example 77: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-2, CHK-543)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (7-4), *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-2, CHK-543) having following physicochemical properties was synthesized:

82% yield, white solid, mp = 53-55 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (dt, 1 H), 6.8-7.2 (m, 5 H), 5.74 (t, 1 H), 4.01 (dt, 1 H), 3.77 (ddd, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 2.95-3.15 (m, 4 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.52 (s, 6 H), 1.20 (d, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 535 (MH^+)

Example 78: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-3, CHK-493)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-methoxy-4-(metylsulfonylamino)phenyl]-2-metylpropion acid(8-12), *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-3, CHK-493) having following physicochemical properties was synthesized:

84% yield, white solid, mp = 100-103 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (dd, 1 H, J = 8.3, 2 Hz), 6.8-7.05 (m, 5 H), 6.74 (bs, 1 H), 5.61 (t, 1 H), 3.95 (ddd, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.75 (ddd, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.96 (d, 3 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.54 (s, 6 H), 1.19 (d, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 547 (MH^+)

Example 79: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-4, CHK-591)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[4-

(metylsulfonylamino)phenyl]-2-metylpropion acid(8-11), *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-4, CHK-591) having following physicochemical properties was synthesized:

83% yield, white solid, mp = 138-139 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.33 (d, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.01 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 6.8-6.88 (m, 2 H), 5.17 (bt, 1 H), 3.20 (dd, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.47 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.21 (s, 6 H), 1.71 (m, 2 H), 1.51 (s, 6 H)

MS (FAB) *m/z* 403 (MH^+)

Example 80: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-5,CHK-656)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (7-4), *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-5,CHK-656) having following physicochemical properties was synthesized:

89% yield, white solid, mp = 145-146 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.1-7.17 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 6.8-6.9 (m, 2 H), 6.46 (bs, 1 H), 5.18 (bt, 1 H), 3.23 (dd, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.49 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.22 (s, 6 H), 1.74 (m, 2 H), 1.49 (s, 6 H)

MS (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Example 81: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-6, CHK-600)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionic acid (8-12), *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-6, CHK-600) having following physicochemical properties was synthesized:

86% yield, white solid, mp = 93-95 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (d, 1 H), 6.75-7.05 (m, 6 H), 5.18 (bt, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.20 (dd, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.46 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.21 (s, 6 H), 1.71 (m, 2 H), 1.52 (s, 6 H)

MS (EI) *m/z* 432 (M^+)

Example 82: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[4-

261
262

(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-7, CHK-715)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionic acid (**8-12**), *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (**9-6**, CHK-600) having following physicochemical properties was synthesized:

92% yield, white solid, mp = 141-143 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.31 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.18 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.07 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.40 (bs, 1 H), 5.46 (bt, 1 H), 4.36 (d, 1 H, J = 5.7 Hz), 3.00 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 403 (MH^+)

Example 83: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-8, CHK-655)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (**8-11**), *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (**9-8**, CHK-655) having following physicochemical properties was synthesized:

74% yield, white solid, mp = 48-51 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (t, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.33 (d, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.45 (bs, 1 H), 5.50 (bt, 1 H), 4.37 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 3.03 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Example 84: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (9-9, CHK-1001)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionic acid (**8-12**), *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide (**9-9**, CHK-1001) having following physicochemical properties was synthesized:

76% yield, white solid, mp = 56-58 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.46 (d, 1 H), 7.30 (d, 2 H), 7.09 (d, 2H), 6.98 (dd, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.77 (bs, 1 H), 5.55 (bt, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.80 (s, 3 H), 2.94 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.29 (s, 9H)

Example 85: Preparation of 1-[3-fluoro-4-

(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (10-5, CHK-996)

Step 85-1. Preparation of methyl 2-(3-fluoro-4-nitophenyl)acetate (10-1, CHK-947)

To a stirred slowly solution of nitric acid (11.48mM, 0.49mL) was added a mixture of 3-fluorophenyl acetate (11.48mM, 1930mg) on the market and H_2SO_4 (3 mmol) at 0 °C dropwise. After being stirred for 2 hr, the mixture was diluted with iced-water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:4) as eluant to afford metyl 2-(3-fluoro-4-nitophenyl)acetate (**10-1**, CHK-947).

76% yield, 321mg

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.02 (t, 1 H), 7.15-7.30 (m, 2 H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 2 H)

Step 85-2. Preparation of methyl 1-(3-fluoro-4-nitophenyl)cycloprophancarboxylate (10-2, CHK-987)

To a stirred solution of methyl 2-(3-fluoro-4-nitophenyl)acetate (**10-1**, 300mg, 1.41 mmol) in anhydrous THF (6 mL) was added NaH (14.1 mM, 338mg) slowly. The mixture was stirred for 10 min and then dibromoethane (7.05mM, 0.6mL) was added. The reaction mixture was allowed to be warmed to room temperature for 30 min and quenched by saturated NH_4Cl solution. After aqueous work-up, the residue was purified by flash column chromatography with EtOAc:hexanes (1:5) as eluant to afford methyl 1-(3-fluoro-4-nitophenyl)cycloprophancarboxylate (**10-2**, CHK-987).

76% yield, white solid, mp = 56-58 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (dt, 1 H), 7.15-7 30 (m, 2 H), 3.66 (s, 3H), 1.68 (dd, 2H), 1.19 (dd, 2H)

Step 85-3. Preparation of methyl 1-(4-amino-3-fluorophenyl)cycloprophancarboxylate (10-3, CHK-993)

Through similar procedure to that in Example 1-2 excepting using methyl 1-(3-fluoro-4-nitophenyl)cycloprophancarboxylate (**10-2**) with the corresponding 4-chlorobenzylamine compound as a starting material, methyl 1-(4-amino-3-fluorophenyl)cycloprophancarboxylate (**10-3**, CHK-993) having following physicochemical properties was synthesized:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.9-7.0 (m, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 3.89 (bs, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.68 (dd, 2H), 1.18 (dd, 2H)

Step 85-4. Preparation of Methyl 1-(4-amino-3-fluorophenyl)cyclopropanecarboxylate

(10-4)

Through similar procedure to that in Example 1-3 excepting using methyl 1-(4-amino-3-fluorophenyl)cycloprophancarboxylate (10-3) with the corresponding 4-chlorobenzylamine compound as a starting material, Methyl 1-(4-amino-3-fluorophenyl)cyclopropanecarboxylate (10-4) having following physicochemical properties was synthesized:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.05-7.23 (m, 3 H), 6.51 (bs, 1 H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.77 (dd, 2H), 1.34 (dd, 2H)

Step 85-5. Preparation of Methyl 1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylate (10-5)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using Methyl 1-(4-amino-3-fluorophenyl)cyclopropanecarboxylate (10-4) with the corresponding 4-chlorobenzylamine compound as a starting material, Methyl 1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylate (10-5) having following physicochemical properties was synthesized:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.05-7.25 (m, 3 H), 6.50 (bs, 1 H), 3.30 (s, 3H), 1.76 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H)

MS (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Example 86: Preparation of 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-7, CHK-530)

Step 86-1. Preparation of Methyl 1-(4-nitrophenyl)cyclopropanecarboxylate (11-1, CHK-521)

Through similar procedure to that in Example 85-2 excepting using Methyl (4-nitrophenyl)acetate (8-3) as a starting material, Methyl 1-(4-nitrophenyl)cyclopropanecarboxylate (11-1, CHK-521) having following physicochemical properties was synthesized:

71 % yield, yellow solid, mp = 89-91 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.18 (bd, 2 H), 7.51 (bd, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 1.71 (dd, 2 H), 1.24 (dd, 2 H)

Step 86-2. Preparation of Methyl 1-(4-aminophenyl)cyclopropanecarboxylate (11-3, CHK-525)

Through similar procedure to that in Example 1-2 excepting using Methyl 1-(4-nitrophenyl)cyclopropanecarboxylate (11-1) as a starting material, Methyl 1-(4-

aminophenyl)cyclopropanecarboxylate (11-3, CHK-525) having following physicochemical properties was synthesized:

93 % yield, yellow solid, mp = 62-65 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (bd, 2 H), 6.63 (bd, 2 H), 3.65 (bs, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 1.54 (dd, 2 H), 1.13 (dd, 2 H)

Step 86-3. Preparation of Methyl 1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylate (11-5, CHK-527)

Through similar procedure to that in Example 1-3 excepting using Methyl 1-(4-aminophenyl)cyclopropanecarboxylate (11-3) as a starting material, Methyl 1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylate (11-5, CHK-527) having following physicochemical properties was synthesized:

88 % yield, white solid, mp = 118-120 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.33 (bd, 2 H), 7.15 (bd, 2 H), 6.36 (bs, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 1.62 (dd, 2 H), 1.17 (dd, 2 H)

Step 86-3. Preparation of Methyl 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-7, CHK-530)

Through similar procedure to that in Example 1-4 excepting using Methyl 1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylate (11-5) as a starting material, Methyl 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-7, CHK-530) having following physicochemical properties was synthesized:

98 % yield, yellow solid, mp = 220-224 °C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.69 (bs, 1 H, CO_2H), 7.26 (bd, 2 H), 7.10 (bd, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 1.41 (dd, 2 H), 1.08 (dd, 2 H)

Example 87: Preparation of 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-8, CHK-539)

Step 87-1. Preparation of Methyl 1-(3-methoxy-4-nitrophenyl)cyclopropanecarboxylate (11-2, CHK-528)

Through similar procedure to that in Example 85-2 excepting using Methyl (3-methoxy-4-nitrophenyl)acetate (8-4) as a starting material, Methyl 1-(3-methoxy-4-nitrophenyl)cyclopropanecarboxylate (11-2, CHK-528) having following physicochemical properties was synthesized:

70% yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.81 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.07 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 7.00 (dd, 1

H, J= 8.3, 1.5 Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 1.68 (dd, 2 H), 1.23 (dd, 2 H)

Step 87-2. Preparation of Methyl 1-(4-amino-3-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (11-4, CHK-531)

Through similar procedure to that in Example 1-2 excepting using Methyl 1-(3-methoxy-4-nitrophenyl)cyclopropanecarboxylate (11-2) as a starting material, Methyl 1-(4-amino-3-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (11-4, CHK-531) having following physicochemical properties was synthesized:

92% yield, redish oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.6-6.8 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.77 (bs, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 1.55 (dd, 2 H), 1.15 (dd, 2 H)

Step 87-3. Preparation of Methyl 1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylate (11-6, CHK-534)

Through similar procedure to that in Example 1-3 excepting using Methyl 1-(4-amino-3-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (11-4) as a starting material, Methyl 1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylate (11-6, CHK-534) having following physicochemical properties was synthesized:

92% yield, redish oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.6-6.8 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.77 (bs, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 1.55 (dd, 2 H), 1.15 (dd, 2 H)

Step 87-4. Preparation of 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-8, CHK-539)

Through similar procedure to that in Example 1-3 excepting using Methyl 1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylate (11-6) as a starting material, 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-8, CHK-539) having following physicochemical properties was synthesized:

92% yield, redish oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.6-6.8 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.77 (bs, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 1.55 (dd, 2 H), 1.15 (dd, 2 H)

Example 88: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-1, CHK-533)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-7) as a starting material,

N-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-1, CHK-533) having following physicochemical properties was synthesized:

80 % yield, white solid, mp = 54-56 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.38 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.21 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.75-7.05 (m, 3 H), 6.37 (bs, 1 H), 5.56 (bs, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.95-3.1 (m, 4 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.17 (s, 9 H), 1.00 (m, 2 H)

MS (FAB) *m/z* 515 (MH^+)

Example 89: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-2, CHK-538)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (10-6) as a starting material, *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-2, CHK-538) having following physicochemical properties was synthesized:

white solid, mp = 55-56 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (t, 1 H), 7.1-7.2 (m, 2 H), 6.75-7.05 (m, 3 H), 6.39 (bs, 1 H), 5.58 (bs, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 2.9-3.1 (m, 4 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.07 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.18 (s, 9 H), 1.02 (m, 2 H)

MS (FAB) *m/z* 533 (MH^+)

Example 90: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-3, CHK-541)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (10-6) as a starting material, *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-pivaloyloxypropyl]-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-3, CHK-541) having following physicochemical properties was synthesized:

82 % yield, white solid, mp = 66-68 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (dd, 1 H, J = 8.3, 1.3 Hz), 6.75-7.05 (m, 6 H), 5.65 (bt, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.76 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 2.9-3.1 (m, 4 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 6 H), 2.05 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.16 (d, 9 H), 1.02 (m, 2 H)

MS (FAB) *m/z* 545 (MH^+)

Example 91: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-4, CHK-590)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-7) as a starting material, *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-4, CHK-590) having following physicochemical properties was synthesized:

81 % yield, white solid, mp = 127-128 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.37 (m, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.19 (m, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.75-7.05 (m, 3 H), 6.40 (bs, 1 H), 5.25 (bs, 1 H), 3.17 (dd, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.46 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.21 (s, 6 H), 1.68 (m, 2 H), 1.59 (dd, 2 H), 0.99 (dd, 2 H)

MS (FAB) *m/z* 401 (MH^+)

Example 92: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-5)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (10-6) as a starting material, *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-5) having following physicochemical properties was synthesized:

81 % yield, white solid, mp = 127-128 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1H), 7.1-7.2 (m, 2 H), 6.8-7.1 (m, 3 H), 6.40 (bs, 1 H), 5.30 (bs, 1 H), 3.16 (dd, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.48 (t, 2 H), 2.25 (s, 6 H), 1.69 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.00 (dd, 2 H)

MS (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Example 93: Preparation of *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-6, CHK-632)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-8) as a starting material, *N*-[3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl]-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-6, CHK-632) having following physicochemical properties was synthesized:

87 % yield, white solid, mp = 88-89 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.75-7.05 (m, 6 H), 5.34 (t, 1 H), 3.88

(s, 3 H), 3.18 (dd, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.47 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.21 (s, 6 H), 1.69 (m, 2 H), 1.59 (dd, 2 H), 1.01 (dd, 2 H)

MS (FAB) *m/z* 431 (MH^+)

Example 94: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-7, CHK-719)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (**11-7**) as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-7, CHK-719) having following physicochemical properties was synthesized:

90 % yield, white solid, mp = 200-203 °C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.75 (bs, 1 H), 4.15 (d, 2 H, J = 6 Hz), 2.98 (s, 3 H), 1.32 (dd, 2 H), 1.25 (s, 9 H), 0.94 (dd, 2 H)

MS (FAB) *m/z* 401(MH^+)

Example 95: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-8, CHK-998)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using Methyl 1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylate (**10-5**) as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (**12-8**, CHK-998) having following physicochemical properties was synthesized:

90 % yield, white solid, mp = 200-203 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.75 (bs, 1 H), 4.15 (d, 2 H, J = 6 Hz), 2.98 (s, 3 H), 1.32 (dd, 2 H), 1.25 (s, 9 H), 0.94 (dd, 2 H)

MS (FAB) *m/z* 401 (MH^+)

Example 96: Preparation of *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (12-9, CHK-718)

Through similar procedure to that in Example 1-5 excepting using 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (**11-8**) as a starting material, *N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxamide (**12-9**, CHK-718) having following physicochemical properties was synthesized:

90 % yield, white solid, mp = 200-203 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (d, 1 H), 7.31 (bd, 2 H), 7.09 (bd, 2 H), 7.03 (dd, 1 H),

6.94 (bs, 1 H), 6.80 (bs, 1 H), 5.67(bt, 1 H), 4.36 (d, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 1.65 (dd, 2 H), 1.29 (s, 9 H), 1.06 (dd, 2 H)

MS (FAB) *m/z* 431 (MH^+)

Example 97: Preparation of 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-11, LJO-302)

Step 97-1. Preparation of 4'-(Methylsulfonylamino)acetophenone (13-5, LJO-298)

A cooled solution of 4'-aminoacetophenon (10 mmol) in pyridine (10 mL) at 0 °C was treated with methanesulfonyl chloride (15 mmol) and stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes to afford 4'-(Methylsulfonylamino)acetophenone (13-5, LJO-298).

95% yield, mp = 161 ℃

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.97 (dd, 2 H, J = 2, 6.8 Hz,), 7.26 (dd, 2 H, J = 2, 6.8 Hz), 6.87 (bs, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H)

Step 97-2. Preparation of 4'-(Methylsulfonylamino)acetophenone oxime (13-8, LJO-299)

A mixture of 4'-(Methylsulfonylamino)acetophenone (13-5, 5 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.695 g, 10 mmol) in pyridine (5 mL) was heated at 70 °C for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with H_2O, and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:1) as eluant to 4'-(Methylsulfonylamino)acetophenone oxime (13-8, LJO-299).

91% yield, white solid, mp = 180 ℃

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.65 (dd, 2 H, J = 2, 6.6 Hz,), 7.29 (s, 1 H), 7.20 (dd, 2 H, J = 2, 6.8 Hz), 6.43 (bs, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)

Step 97-3. Preparation of 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-11, LJO-302)

A suspension of 4'-(Methylsulfonylamino)acetophenone oxime (13-8, 5 mmol) and 10% palladium on carbon (150 mg) in MeOH (25 mL) was treated with concentrated

hydrochloric acid (10 drops) was hydrogenated under a balloon of hydrogen for 6 h. The reaction mixture was neutralized with solid $NaHCO_3$, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using CH_2Cl_2:MeOH as eluant to afford 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (**13-11**, LJO-302).

99% yield, white solid, mp = 211 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.18 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 4.13 (q, 1 H, J = 7 Hz), 3.00 (s, 3 H), 1.37 (d, 3 H, J = 7 Hz)

Example 98: Preparation of 1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-12, MK-232)

Step 98-1. Preparation of *N*-(2-Fluoro-4-iodophenyl)methanesulfonamide (13-3, SH-14)

Through similar procedure to that in Example 97-1 excepting using 2-Fluoro-4-iodoanylin (**13-1**) as a starting material, *N*-(2-Fluoro-4-iodophenyl)methanesulfonamide (**13-3**, SH-14) having following physicochemical properties was synthesized:

96% yield, white solid, mp = 123 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43 (bd, 2 H), 7.26 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 6.58 (bs, 1 H), 2.97 (s, 3 H)

Step 98-2. Preparation of 3'-Fluoro-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone (13-6, LJO-363)

A mixture of *N*-(2-Fluoro-4-iodophenyl)methanesulfonamide (**13-3**, 5 mmol) and palladium(II)acetate (0.15nM, 0.034g), 1,3-bisdiphenyl phosphinoprophan (0.3mM, 0.124g), thallium(I)acetate (5.5mM, 1.450g) and butylvinyl ether (10mM, 1.3mL) in DMF (10 mL) was heated at 95 °C for 19 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with THF, treated with 10% HCl (10mL) and stirred at room temperature. A mixture was dilluted with EtOAc, washed with ammonium chloride solution three times and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes as eluant to 3'-Fluoro-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone (**13-6**, LJO-363).

78% yield, yellow solid, mp = 141 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.65-7.80 (m, 3 H), 6.89 (bs, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H)

Step 98-3. Preparation of 3'-fluoro-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone oxime (13-9, LJO-327)

Through similar procedure to that in Example 97-2 excepting using 3'-Fluoro-4'-

(methylsulfonylamino)acetophenone (**13-6**) as a starting material, 3'-fluoro-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone oxime (**13-9**, LJO-327) having following physicochemical properties was synthesized:

87% yield, white solid, mp = 173 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.59 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.4-7.52 (m, 2 H), 6.60 (bs, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H)

Step 98-4. Preparation of 1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-12, MK-232)

Through similar procedure to that in Example 97-3 excepting using 3'-fluoro-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone oxime (**13-9**) as a starting material, 3'-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (**13-12**, MK-232) having following physicochemical properties was synthesized:

98% yield, white solid, mp = 160-167 ℃

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.45 (t, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.24 (dd, 1 H, J = 11.5, 2 Hz), 7.18 (dd, 1 H, J = 8.3, 2 Hz), 4.15 (q, 1 H, J = 7 Hz), 2.97 (s, 3 H), 1.43 (d, 3 H, J = 7 Hz)

Example 99: Preparation of 1-[3-(Methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-13, YHS-181)

Step 99-1. Preparation of *N*-(2-Fluoro-4-iodophenyl)methanesulfonamide (13-3, SH-14)

A solution of 2-amino-4-iodinebenzonic acid (11 mM) in MeOH (50 mL) was added HCl (20 mmol) and H_2SO_4 (2mmol). The reaction mixture was refluxed and concentrated for a night, diluted with $NaHCO_3$ and filtered with $MgSO_4$ several times. The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes to afford *N*-(2-Fluoro-4-iodophenyl)methanesulfonamide (**13-3**, SH-14).

50% yield

(**13-2**) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.34 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.80 (dd, 1 H, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.50 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H)

(**13-4**) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.34 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.80 (dd, 1 H, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.50 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H)

Step 99-2. Preparation of 3-(Methoxycarbonyl)-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone (13-7, YHS-176)

Through similar procedure to that in Example 98-2 excepting using *N*-[4-Iodo-2-

(methoxycarbonyl)phenyl]methanesulfonamide (13-4, YHS-27) as a starting material, 3-(Methoxycarbonyl)-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone (13-7, YHS-176) having following physicochemical properties was synthesized:

60% yield, pale yellow solid, mp = 112-115 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.67 (d, 1 H, J = 2 Hz), 8.14 (dd, 1 H, J = 2, 8.6 Hz), 7.82 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 3.99 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H)

Step 99-3. Preparation of 3'-(Methoxycarbony)-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone oxime (13-10, YHS-180)

Through similar procedure to that in Example 97-2 excepting using 3-(Methoxycarbonyl)-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone (13-7) as a starting material, 3'-(Methoxycarbony)-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone oxime (13-10, YHS-180) having following physicochemical properties was synthesized:

82% yield, white solid, mp = 136-137 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.54 (bs, 1 H), 8.32 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.85 (dd, 1 H, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.76 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 3.96 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)

Step 99-4. Preparation of 1-[3-(Methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-13, YHS-181)

Through similar procedure to that in Example 97-3 excepting using 3'-(Methoxycarbony)-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone oxime (13-10) as a starting material, 1-[3-(Methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-13, YHS-181) having following physicochemical properties was synthesized:

65% yield, colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.07 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.70 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.58 (dd, 1 H, J = 2.2, 8.6 Hz), 4.18 (q, 1 H, J = 6.6 Hz), 3.94 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 1.41 (d, 3 H, J = 6.6 Hz)

Example 100: Preparation of 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (14-3, CHK-570)

Step 100-1. Preparation of Benzyl *N*-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (14-1, CHK-567)

A 2-(3-methoxy-4-methylsulfonylamino)propion acid (260mg) in toluene (4 mL) was added diphenylphosphoryl azido (0.25 mL), triethylamine (0.33 mmol), was refluxed for 30 min, treated with benzylalchol (1.5 mL) The reaction mixture was refluxed for 5 hr. The combined organic layers were concentrated *in vacuo*. The residue

was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes to afford Benzyl *N*-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (**14-1**, CHK-567).

72% yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (d, 1 H, J = 8.3), 7.34 (bs, 5 H), 6.90 (bd, 1 H, J = 8.3), 6.85 (bs, 1 H), 6.73 (bs, 1 H), 5.08 (dd of AB, 2 H), 5.02 (bs, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.47 (d, 3 H, J = 6.8 Hz)

Step 100-2. Preparation of 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (14-3, CHK-570)

Through similar procedure to that in Example 1-2 excepting using Benzyl *N*-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (**14-1**) as a starting material, 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (**14-3**, CHK-570) having following physicochemical properties was synthesized:

97 % yield, colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45 (d, 1 H, J = 8.3), 6.97 (d, 1 H, J = 1.7 Hz), 6.90 (dd, 1 H, J = 1.7, 8.3 Hz), 4.13 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 3.90 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.38 (d, 3 H, J = 6.8 Hz)

Example 101: Preparation of 1-[3-Chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (14-4)

Step 101-1. Preparation of Benzyl *N*-{1-[3-Chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (14-2)

The Benzyl *N*-{1-[3-Chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (14-2) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 100-1.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (d, 1 H), 7.34 (bs, 5 H), 6.90 (bd, 1 H), 6.85 (bs, 1 H), 6.73 (bs, 1 H), 5.08 (dd of AB, 2 H), 5.02 (bs, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.47 (d, 3 H)

Step 101-2. Preparation of 1-[3-Chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (14-4)

Through similar procedure to that in Example 1-2 excepting using Benzyl *N*-{1-[3-Chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (14-2) as a starting material, 1-[3-Chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (14-4) having following physicochemical properties was synthesized:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 4.15 (q, 1 H), 2.96

(s, 3 H), 1.40 (d, 3 H)

Example 102: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-1, LJO-328)

A mixture of 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-11, 1 mmol) and isothiocyanate (1 mmol) in DMF (2 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with EtOAc:hexanes (1:1) as eluant to *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-1, LJO-328)

93% yield, white solid, mp = 175 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H, J = 8.04 Hz), 7.36 (d, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 7.0-7.05 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 5.95 (bs, 2 H), 5.17 (bs, 1 H), 4.56 (d, 2 H, J = 5.1 Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.46 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.31 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 438 (MH^+)

Example 103: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-2, CHK-992)

Through similar procedure to that in Example 102 excepting using Methyl 2-amino-5-iodobenzoate (13-2) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-2, CHK-992) having following physicochemical properties was synthesized:

92% yield, white solid, mp = 165 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.59 (d, 1 H), 7.36 (d, 2 H), 7.32 (d, 1 H), 7.1-7.18 (m, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 5.93 (bs, 1 H), 5.16 (bs, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.46 (d, 3 H), 1.31 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 455 (MH^+)

Example 104: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-3, CHK-575)

Through similar procedure to that in Example 67 excepting using 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (14-3) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-3, CHK-575) having following physicochemical properties was synthesized:

91% yield, white solid, mp = 80-82 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.46 (d, 1 H, J = 8.04 Hz), 7.31 (d, 2 H), 7.03 (d, 2 H), 6.75-6.85 (m, 3 H), 6.14 (bs, 2 H), 5.80 (bs, 2 H), 4.93 (bs, 1 H), 4.58 (ddd of AB, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.49 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 450 (MH^+)

Example 105: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-(methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-4, YHS-187)

Through similar procedure to that in Example 102 excepting using *N*-(2-Fluoro-4-iodophenyl)methanesulfonamide (13-3) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-(methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-4, YHS-187) having following physicochemical properties was synthesized:

70% yield, white solid, mp = 132-135 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.99 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.31 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.41 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.33 (d, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 6.04 (bs, 1 H), 5.90 (bs, 1 H), 5.15 (bs, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 1.48 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 478 (MH^+)

Example 106: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-carboxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-5, YHS-209)

Through similar procedure to that in Example 1-4 excepting using *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-(methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-4) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-carboxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (15-5, YHS-209) having following physicochemical properties was synthesized:

72% yield, white solid, mp = 189-192 °C

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.00 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.49 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.35 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.22 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.78 (bs, 1 H), 5.34 (bs, 1 H), 4.64 (d, 1 H, J = 14 Hz), 4.47 (d, 1 H, J = 15 Hz), 2.88 (s, 3 H), 1.38 (d, 3 H, J = 7 Hz), 1.19 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 464 (MH^+)

Example 107: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (16-5, SU-388)

Step 107-1. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-[(1*R*)-1-(4-nitrophenyl)ethyl]thiourea (16-1, SU-354)

To a stirred solution of (R or S)-α-methyl-4-nitrobenzyl amine hydrochloride (203

mg, 1 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) was added triethylamine (0.28 mL, 2 mmol) at room temperature. When the reaction mixture became clear, isothiocyanate (1 mmol) was added and stirred overnignt at room temperature. The mixture was evaporated by rotary evaporator and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel with EtOAc:hexanes as eluant to *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (16-5, SU-388).

98% yield, a sticky colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.12 (d, 2 H, J = 8.76 Hz), 7.34 (bd, 4 H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 6.21 (bs, 2 H), 5.37 (bs, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 1.47 (d, 3 H, J = 7.05 Hz), 1.30 (s, 9 H)

Step 107-2. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-[(1*R*)-1-(4-aminophenyl)ethyl]thiourea (16-3, SU-358)

Aluminium foil (0.05 mm thick, 406 mg, 15 mmol) was roughed with sand paper, cut into 0.5 cm squares, and weighed in the reaction flask, The aluminium was etched with 5% KOH hydroxide solution until vigorous evolution of H_2 occurred and then the basic solution was removed by decantation. The Al was rinsed with H_2 and covered with 0.5% $HgCl_2$ solution for 2 min. The $HgCl_2$ solution was poured off and the Al was washed with H_2O. $HgCl_2$ solution was reintroduced for 2 min and the solution was decanted away. Al was washed with H_2O followed by ethanol and diethyl ether several times. A solution of nitro (0.5 mmol) in diethyl ether (5 mL) was added to the freshly prepared amalgam and then a drop of H_2O was introduced and the mixture was refluxed for 10 minutes. After the reaction was completed by TLC, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with EtOAc:hexanes as eluant to *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-[(1*R*)-1-(4-aminophenyl)ethyl]thiourea (16-3, SU-358).

67% yield, a faint yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) □7.29 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.04 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.99 (d, 2 H, J = 8.04 Hz), 6.63 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.16 (bs, 1 H), 5.73 (bs, 1 H), 4.69 (bs, 1 H), 4.60 (d, 2 H, J = 4.86 Hz), 3.69 (bs, 2 H), 1.45 (d, 3 H, J = 6.84 Hz), 1.30 (s, 9 H)

Step 107-3. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (16-5, SU-388)

A cooled solution of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-[(1*R*)-1-(4-aminophenyl)ethyl]thiourea (16-3, 0.25 mmol) in pyridine (2 mL) at 0 °C was treated with methanesulfonyl chloride (0.3 mmol) and stirred for 10 min at 0 °C. After aqueous work-up, the residue was

purified by flash column chromatography on silica gel with EtOAc:hexanes as eluant

75% yield, white solid, mp = 101 ℃

The spectral data of compound **16-5** were identical to those of compound **15-1**.

$[\alpha] = -13.34$ ($CHCl_3$, c = 1.075)

Example 108: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{(1*S*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (16-6, SU-400)

Step 108-1. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-[(1*S*)-1-(4-nitrophenyl)ethyl]thiourea (16-2, SU-366)

The *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-[(1*S*)-1-(4-nitrophenyl)ethyl]thiourea (**16-2**, SU-366) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 107-1.

A sticky white oil

The spectral data of compound **16-2** were identical to those of compound **16-1**.

Step 108-2. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-[(1*S*)-1-(4-aminophenyl)ethyl]thiourea (16-4, SU-394)

The *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-[(1*S*)-1-(4-aminophenyl)ethyl]thiourea (**16-4**, SU-394) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 107-1.

A faint yellow oil

The spectral data of compound **16-4** were identical to those of compound **16-3**.

Step 108-3. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{(1*S*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (16-6, SU-400)

The *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{(1*S*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**16-6**, SU-400) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 107-1.

75% yield, white solid, mp = 101 ℃

The spectral data of compound **16-6** were identical to those of compound **15-1**.

$[\alpha] = +10.60$ ($CHCl_3$, c = 1.075)

Example 109: Preparation of (R)-*N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (17-3, CJU-032)

Step 109-1. Preparation of (R)-Sulfonamide (17-1)

To a 0.5M solution of $Ti(OEt)_4$ (0.3 mL, 1.44 mmol) and *N*-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide (0.2 g, 0.87 mmol) in THF (5 mL) under an N_2 atmosphere was added (R)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide (0.087 g, 0.72 mmol)

and the mixture was heated (70 °C). Upon completion, as determined by TLC, the mixture was cooled to room temperature and then to -40 °C before it was cannulated dropwise into a -40 °C solution of $NaBH_4$ (0.109 g. 2.88 mmol). The mixture was stirred at -40 °C for 12 h, and then MeOH was added dropwise until gas was no longer evolved. The resulting suspension was filtered through a plug of Celite and the filter cake was washed with EtOAc. The filtrate was washed with brine, and the brine layer was extracted with EtOAc. The combined organic portions were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. After silica gel column chromatography (n-hexane/EtOAc), The (R)-sulfonamide (0.105 g, 0.31 mmol, 36%) was isolated

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (t, 1 H, J = 8.4Hz), 7.19 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.97 (bs, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 3.50 (d, 1 H, J = 3.8 Hz), 3.04 (s, 3 H), 1.75 (bs, 1 H), 1.51 (d, 3 H, J = 6.5 Hz), 1.25 (s, 9 H).

Step 109-2. Preparation of (R)-1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine hydrochloride (17-2)

To a (R)-sulfonamide (0.105 g, 0.31 mmol) was added 1:1 (v/v) MeOH and HCl dioxane solution (4.0 M, 0.22 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and was then concentrated to near dryness. Diethyl ether was added to precipitate the amine hydrochloride. The precipitate was then filtered off and washed with diethyl ether to provide analytically pure (R)-1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine hydrochloride (17-2, 0.059 g, 0.22 mmol, 70%, 96.11 ee%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.71 (bs, 1 H), 8.60 (bs, 3 H), 7.52 (dd, 1 H, J = 1.9, 11.8 Hz), 7.42 (t, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.33 (dd, 1 H, J = 1.8, 8.4 Hz), 4.39 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 1.49 (d, 3 H, J = 6.5 Hz).

Step 109-3. Preparation of N-{4-{1-[3-(4-tert-Butyl-benzyl)-thioreido]-ethyl}-2-fluoro-phenyl}-methanesulfonamide (17-3, CJU-032)

To a stirred solution of 4-[4-(1-Amino-ethyl)-2-fluoro-phenyl]-methanesulfonamide hydrochloride (0.020 g, 0.075 mmol) in DMF (1 mL), Et_3N (13 μL, 0.09 mmol), 1-*tert*-butyl-4-isothiocyanatomethyl benzene (15 mg, 0.075 mmol) were added in the written order. The reaction mixture was stirred for 3 hours at room temperature. And then the reaction solution was extracted by EtOAc and the organic phase was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. After silica gel column chromatography (n-hexane/EtOAc), N-{4-{1-[3-(4-tert-Butyl-benzyl)-thioreido]-ethyl}-2-fluoro-phenyl}-methanesulfonamide (26 mg, 0.06 mmol, 85%) was isolated

[α] -19.24 (c 0.7, $CHCl_3$), ee% 98.41%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (t, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.35 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 6.90 (bs, 1 H), 6.45-6.10 (bs, 2 H), 5.18 (bs, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.43 (d, 3 H, J = 3.0Hz), 1.29 (s, 9 H).

Example 110: Preparation of (S)-*N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (17-6, CJU-039)

Step 110-1. Preparation of (S)-Sulfonamide (17-4)

The compound 17-4 was prepared from (S)-(-)-2-methyl-2-propanesulfinamide by following the similar procedure with that described in Example 109-1.

31% yield

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (m, 1 H), 7.26 (bs, 1 H), 7.17 -7.08 (m, 2 H), 4.48 (m, 1 H), 3.54 (d, 1 H, J = 3.8 Hz), 2.99 (s, 3 H), 1.47 (d, 3 H, J = 6.5 Hz), 1.21 (s, 9 H).

Step 110-2. Preparation of (S)-1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine hydrochloride (17-5)

The compound 17-5 was prepared from (S)-Sulfonamide (17-4) by following the similar procedure with that described in Example 109-2.

88% yield, 97.9 ee%

The spectral data is identical to that of 17-2.

Step 110-3. Preparation of (S)-*N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (17-6, CJU-039)

The compound 17-6 was prepared from (S)-1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine hydrochloride (17-5) by following the similar procedure with that described in Example 1-5.

80% yield, [α] = 16.04 (c 0.7, $CHCl_3$), 97.76 ee%

The spectral data is identical to that of 17-3.

Example 111: Preparation of *N*-[(2*R*)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-1, MK-229)

The *N*-[(2*R*)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-1) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

84% yield, white solid, mp = 62-64 ℃

[δ] = -10.8 ($CHCl_3$, c 1.0)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.1-7.35 (m, 9 H), 6.61 (bs, 1 H), 6.26 (bs, 1 H), 6.15 (bt, 1 H), 4.82 (bs, 1 H), 4.10 (dd, 1 H, J = 11.7, 3.3 Hz), 3.6-3.75 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.55 (dd, 1 H), 2.54 (dd, 1 H), 2.36 (dd, 1 H), 2.29 (bs, 1 H), 1.49 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.21 (m, 9 H)

MS (EI) *m/z* 505 (M^+)

Example 112: Preparation of *N*-[(2*S*)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-2, MK-202)

The *N*-[(2*S*)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-2**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

76% yield, white solid, mp = 58-62 ℃

[δ] = +2.04 ($CHCl_3$, c 1.0)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.1-7.35 (m, 9 H), 6.37 (bs, 1 H), 6.11 (bs, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 3.7-3-9 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.54 (ddd, 2 H), 2.17 (bs, 1 H), 1.47 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.21 (m, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 506 (MH^+)

Example 113: Preparation of *N*-[(2*R*)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*S*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-3, MK-230)

The *N*-[(2*R*)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*S*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-3**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

81% yield, white solid, mp = 58-62 ℃

[α] = -2.48 ($CHCl_3$, c 1.0)

The spectral data of compound 18-3 were identical to those of compound 18-2.

Example 114: Preparation of *N*-[(2*S*)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*S*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-4, MK-228)

The *N*-[(2*S*)-2-Benzyl-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*S*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-4**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

88% yield, white solid, mp = 62-64 ℃

[α] = +11.61 ($CHCl_3$, c 1.0)

The spectral data of compound 18-3 were identical to those of compound 18-1.

MS (FAB) *m/z* 506 (MH^+)

Example 115: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-5, LJO-388)

The *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-5**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

87% yield, white solid, mp = 77 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15-7.35 (m, 4 H), 6.8-7.05 (m, 4 H), 6.36 (bs, 1 H), 6.18 (bs, 1 H), 4.79 (bs, 1 H), 3.55-3.75 (bs, 3 H), 3.12 (m, 1 H), 2.95-3.0 (s, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.1-2.3 (m, 7 H), 1.4-1.5 (m, 3 H), 1.20 (m, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 534 (MH^+)

Example 116: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-6, SU-472)

The *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-6**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

white solid,

The spectral data of compound 18-6 were identical to those of compound 18-5.

Example 117: Preparation of *N*-[(2*R*)-2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-7, SU-512)

The *N*-[(2*R*)-2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-7**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.34 (bd, 2 H), 7.19 (bd, 2 H), 6.7-7.05 (m, 3 H), 6.29 (bs, 1 H), 6.15 (bs, 1 H), 4.81 (bs, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.5-3.75 (m, 2 H), 3.18 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.1-2.3 (m, 7 H), 1.4-1.5 (d, 3 H), 1.21 (m, 9 H)

Example 118: Preparation of *N*-[(2*S*)-2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-8)

The *N*-[(2*S*)-2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-8**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

282
283

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.33 (bd, 2 H), 7.18 (bd, 2 H), 6.72-7.05 (m, 3 H), 6.28 (bs, 1 H), 6.12 (bs, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.5-3.75 (m, 2H), 3.19 (m, 1 H), 2.98 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.1-2.3 (m, 7 H), 1.4-1.5(d, 3H), 1.22 (m, 9H)

MS (FAB) *m/z* 534 (MH^+)

Example 119: Preparation of *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-9, LJO-401)

The *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-9**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

84% yield, white solid, mp = 87 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.0-7.35 (m, 8 H), 6.43 (bs, 1 H), 6.19 (bs, 1 H), 4.83 (bs, 1 H), 3.55-3.75 (bs, 3 H), 3.1-3.3 (m, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 1.4-1.5 (m, 3 H), 1.28 (s, 9 H), 1.20 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 562 (MH^+)

Example 120: Preparation of *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-10, MK-296)

The *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-10**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

88% yield, white solid, mp = 88-90 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25-7.35 (m, 4 H), 7.15-7.23 (m, 2 H), 7.0-7.1 (m, 2 H), 6.36 (bs, 1 H), 6.15 (bs, 1 H), 4.84 (bs, 1 H), 3.5-3.9 (m, 3 H), 3.1-3.3 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.3-2.55 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.48 (m, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.29 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 562 (MH^+)

Example 121: Preparation of *N*-[(2*R*)-2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-11, MK-334)

The *N*-[(2*R*)-2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-11**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

88% yield, white solid, mp = 85-87 ℃

[α] = -17.3 (c 1.00, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.28-7.36 (dd, 4 H), 7.19 (d, 2 H), 7.03 (d, 2 H), 6.80 (bs, 1 H),

6.34 (bs, 1 H), 6.15 (bt, 1 H), 4.84 (bs, 1 H), 4.08 (dd, 1 H, J = 3.8, 11.7 Hz), 3.55-3.7 (m, 2 H), 3.24 (ddd, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.50 (dd, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 1.48 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.29 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 562 (MH^+)

Example 122: Preparation of *N*-[(2*S*)-2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-12, MK-298)

The *N*-[(2*S*)-2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{(1*R*)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-12**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

86% yield, white solid, mp = 88-90 ℃

[α] = -3.77 (c 1.00, $CHCl_3$)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25-7.35 (dd, 4 H), 7.18 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.47 (bs, 1 H), 6.15 (bs, 1 H), 4.84 (bs, 1 H), 3.55-3.9 (m, 3 H), 3.14 (ddd, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.52 (ddd of AB, 2 H), 2.16 (m, 1 H), 1.47 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.29 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 562 (MH^+)

Example 123: Preparation of *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-13, LJO-344)

The *N*-[2-(3,4-Dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-13**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

76% yield, white solid, mp = 73 ℃

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (m, 1 H), 6.8-7.2 (m, 5 H), 6.75 (bs, 1 H), 6.30 (bs, 1 HH), 6.22 (bs, 1 H), 4.89 (bs, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.6-3.9 (m, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 3.0 (m, 3 H), 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 7 H), 1.4-1.5 (m, 3 H), 1.22 (m, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 552 (MH^+)

Example 124: Preparation of *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (18-14, LJO-366)

The *N*-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)propyl]-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (**18-14**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

73% yield, white solid, mp = 78 ℃

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (m, 1 H), 7.0-7.35 (m, 6 H), 6.53 (bs, 1 H), 6.24 (bt, 1 H), 6.17 (bs, 1 H), 4.92 (bs, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.6-3.9 (m, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 3.0 (m, 3

H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 1.4-1.5 (m, 3 H), 1.29 (m, 9 H), 1.22 (m, 9 H)
MS (FAB) *m/z* 580 (MH^+)

Example 125: Preparation of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea (19-13, SU-692)

Step 125-1. Preparation of (2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl amine (19-1, YHS-43)

A solution of (2R)-N-(*tert*-butoxycarbonyl)phenylalaniol (3.323g) on the market in methylene chloride (50 mL) was added triethylamine (7.4mL) and pivaloy chloride (2.4 mL). The mixture was stirred for 4hr at room temperate.50 °C and then for 10 min. at room temperature. The mixture was directly purified by column chromatography using EtOAc:hexanes (1:4) as eluant to afford ester compound. And then the reaction compound was diluted with methylene chloride (10mL) was stirred trifluoroacetic acid (2.5mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours and was concentrated *in vacuo* to afford (2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl amine (19-1, YHS-43).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15-7.38 (m, 5 H), 4.22 (dd of AB, 2 H), 3.73 (bs, 1 H), 3.03 (ddd of AB, 2 H), 1.22 (s, 9 H)

Step 125-2. Preparation of (2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl isothiocyanate (19-3, SU-684)

A solution of (2R)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl amine (19-1, 1mmol) and Et_3N (1 mmol) in DMF (1 mL) was added dropwise into the pre-dissolved solution of 1, 1-thiocarbonyl diimidazole (1.2 mmol) in DMF (2 mL) at 50 °C over 1 min. The mixture was stirred for 1 min. at 50 °C and then for 10 min. at room temperature. The mixture was directly purified by column chromatography using EtOAc:hexanes (1:5) as eluant to afford (2R)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl isothiocyanate (19-3, SU-684).

89% yield, colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15-7.35 (m, 5 H), 4.22 (dd, 1 H, J = 2.7, 10 Hz), 4.02-4.12 (m, 2 H), 2.94 (d, 2 H, J = 6.3 Hz), 1.25 (s, 9 H)

Step 125-3. Preparation of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-nitrobenzyl]thiourea (19-5, SU-688)

To a stirred solution of (R or S)-α-methyl-4-nitrobenzyl amine hydrochloride (1.1 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added Et_3N (1.1 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 10 minutes. When the reaction mixture became clear, isothiocyanate (1 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column

285
286

chromatography on silica gel with EtOAc : hexanes (1:2 to 1:1).

81% yield, yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.15 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.15-7.35 (m, 5 H), 6.60 (bs, 1 H), 6.08 (bs, 1 H), 5.22 (bs, 1 H), 4.47 (bs, 1 H), 4.13 (dd, 1 H, J = 3, 11.8 Hz), 3.86 (dd, 2 H, J = 5.6, 11.8 Hz), 2.96 (dd, 1 H, J = 5.85, 13.5 Hz), 2.80 (dd, 1 H, J = 7.3, 13.5 Hz), 1.49 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.16 (s, 9 H)

Step 125-4. Preparation of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-aminobenzyl]thiourea (19-9, SU-690)

Aluminium foil (0.05mm thick, 328 mg, 12.174 mmol) was roughed with sand bar, cut into 0.5 cm squares and was etched with 5 % KOH hydroxide solution until vigorous evolution of H_2 occurred. The basic solution was removed by decantation and the Al was rinsed with H_2O two times and was covered with 0.5 % $HgCl_2$ solution for 2 minutes. The mercuric chloride was poured off, the Al was washed with H_2O two times and $HgCl_2$ solution was reintroduced for 2 minutes. Once again the $HgCl_2$ solution was decanted away, Al was washed with H_2O several times followed by ethanol and diethyl ether several times. A solution of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-□-methyl-4-nitrobenzyl]thiourea (19-5, 180 mg, 0.406 mmol) in diethyl ether 10 mL was added to the freshly prepared amalgam then H_2O (3 drops) was introduced and the mixture was refluxed for 30 minutes. After the reaction was completed by TLC, the mixture was cooled down to room temperature and filtered through glass funnel spreaded with $MgSO_4$ (0.7 cm) above celite 545 (0.7 cm). The filtrate was evaporated by rotary evaporator to be dried by vacuum pump.

96% yield, colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15-7.35 (m, 5 H), 7.00 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.63 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.30 (bs, 1 H), 5.70 (bs, 1 H), 4.75 (bs, 1 H), 4.52 (bs, 1 H), 3.96 (dd, 1 H, J = 3, 11.2 Hz), 3.79 (dd, 2 H, J = 4.6, 11.2 Hz), 2.97 (dd, 1 H, J = 5.85, 13.9 Hz), 2.77 (dd, 1 H, J = 8, 13.9 Hz), 1.41 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.16 (s, 9 H)

Step 125-5. Preparation of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea (19-13, SU-692)

A cooled solution of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-aminobenzyl]thiourea (19-9, 0.5 mmol) in pyridine (2 mL) at 0 °C was treated dropwise with methanesulfonyl chloride (0.75 mmol) and was stirred for 10 minutes at 0 °C. The mixture was directly purified by flash column chromatography on silica gel with EtOAc:hexanes (1:1) as eluant to *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-

286

287

[(*R*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzy]thiourea (**19-13**, SU-692).

92% yield, pale yellow solid, mp = 59-61 °C, [α] = +18.1 (c 1.00, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.1-7.35 (m, 9 H), 6.62 (bs, 1 H), 5.88 (bs, 1 H), 4.84 (bs, 1 H), 4.65 (bs, 1 H), 4.00 (bd, 1 H), 3.76 (dd, 2 H, *J* = 4.6, 11.2 Hz), 2.9-3.05 (m, 4 H), 2.80 (dd, 1 H, *J* = 7.1, 13.4 Hz), 1.46 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.18 (s, 9 H)

MS(FAB) *m/z* 492 (MH^+)

Example 126: Preparation of *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzy]thiourea (19-14, SU-704)

Step 126-1. Preparation of *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-nitrobenzy]thiourea (19-6, SU-698)

The *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-nitrobenzy]thiourea (**19-6**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 125-1, 125-2 and 125-3.

94% yield, pale yellow solid, mp = 99-100 °C

The spectral data of this compound were identical to those of compound **19-5**.

Step 126-2. Preparation of *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-aminobenzy]thiourea (19-10, SU-702)

Through similar procedure to that in Example 125-4 excepting using *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-nitrobenzy]thiourea (**19-6**) as a starting material, *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-aminobenzy]thiourea (**19-10**, SU-702) having following physicochemical properties was synthesized:

97% yield, yellow oil

The spectral data of this compound were identical to those of compound **19-9**.

Step 126-3. Preparation of *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzy]thiourea (19-14, SU-704)

Through similar procedure to that in Example 125-5 excepting using 3'-(Methoxycarbony)-4'-(methylsulfonylamino)acetophenone oxime (**13-10**) as a starting material, *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*R*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzy]thiourea (**19-14**, SU-704) having following physicochemical properties was synthesized:

51% yield, yellow solid, mp = 61-64 °C, [α] = -10.9 (c 1.00, $CHCl_3$)

The spectral data of this compound were identical to those of compound 19-13.

MS (FAB) *m/z* 492 (MH^+)

Example 127: Preparation of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea (19-15, SU-720)

Step 127-1. Preparation of (2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl amine (19-2, YHS-45)

The (2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl amine (**19-2**, YHS-45) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 125-1.

94% yield, pale yellow oil

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15-7.38 (m, 5 H), 4.22 (dd of AB, 2H), 3.73 (bs, 1 H), 3.03 (ddd of AB, 2H), 1.22 (s, 9H)

Step 127-2. Preparation of (2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl isothiocyanate (19-4, SU-686)

Through similar procedure to that in Example 92-2 excepting using (2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl amine (**19-2**) as a starting material, (2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl isothiocyanate (**19-4**, SU-686) having following physicochemical properties was synthesized:

89% yield, colorless oil

The spectral data of compound 19-4 were identical to that of **19-3**.

Step 127-3. Preparation of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-nitrobenzyl]thiourea (19-7, SU-714)

Through similar procedure to that in Example 125-3 excepting using (2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl amine (**19-2**) as a starting material, *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-nitrobenzyl]thiourea (**19-7**, SU-714) having following physicochemical properties was synthesized:

78% yield, white solid, mp = 100-101 °C

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.18 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.05-7.3 (m, 5 H), 6.64 (bs, 1 H), 6.12 (bs, 1 H), 5.12 (bs, 1 H), 4.62 (bs, 1 H), 4.19 (dd, 1 H, J = 4.9, 11.6 Hz), 4.00 (dd, 2 H, J = 4.1, 11.6 Hz), 2.94 (dd, 1 H, J = 5.34, 13.4 Hz), 2.64 (bs, 1 H), 1.55 (d, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.19 (s, 9 H)

Step 127-4. Preparation of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-aminobenzyl]thiourea (19-11, SU-716)

Through similar procedure to that in Example 92-4 excepting using *N*-[(2*R*)-3-

288
289

phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)–α-methyl-4-nitrobenzy]thiourea (19-7) as a starting material, *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-aminobenzy]thiourea (19-11, SU-716) having following physicochemical properties was synthesized:

86% yield, pale yellow oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95-7.25 (m, 7 H), 6.67 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 6.42 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 5.80 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 4.83 (bs, 1 H), 4.53 (bs, 1 H), 4.07 (dd, 1 H, *J* = 5.1, 11.7 Hz), 3.94 (dd, 2 H, *J* = 3.9, 11.7 Hz), 3.60 (bs, 2 H), 2.84 (dd, 1 H, *J* = 5.4, 13.7 Hz), 2.49 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 13.7 Hz), 1.44 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.20 (s, 9 H)

Step 127-5. Preparation of *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)–α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzy]thiourea (19-15, SU-720)

Through similar procedure to that in Example 125-5 excepting using *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-aminobenzy]thiourea (19-11) as a starting material, *N*-[(2*R*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzy]thiourea (19-15, SU-720) having following physicochemical properties was synthesized:

93% yield, pale yellow solid, mp = 61-64 °C, [α] = +11.5 (c 1.00, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45 (bs, 1 H), 7.15-7.3 (m, 7 H), 7.05 (d, 2 H, *J* = 6.3 Hz), 6.78 (bs, 1 H), 6.02 (bs, 1 H), 4.76 (bs, 2 H), 4.14 (dd, 1 H, *J* = 5.1, 11.7 Hz), 3.97 (dd, 2 H, *J* = 4.1, 11.7 Hz), 3.01 (s, 3 H), 2.89 (dd, 1 H, *J* = 5.4, 13.6 Hz), 2.55 (bs, 1 H), 1.50 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 1.19 (s, 9 H)

MS(FAB) *m/z* 492 (MH^+)

Example 128: Preparation of *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzy]thiourea (19-16, SU-710)

Step 128-1. Preparation of *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-nitrobenzy]thiourea (19-8, SU-700)

The *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-nitrobenzy]thiourea (19-8, SU-700) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 127-1, 127-2 and 127-3.

82% yield, yellow oil

The spectral data of this compound were identical to those of compound 19-7.

Step 128-2. Preparation of *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-aminobenzy]thiourea (19-12, SU-706)

289

290

Through similar procedure to that in Example 125-4 excepting using *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-nitrobenzy]thiourea (**19-8**) as a starting material, *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-aminobenzy]thiourea (**19-12**, SU-706) having following physicochemical properties was synthesized:

93% yield, yellow oil

The spectral data of this compound were identical to those of compound 19-11.

Step 128-3. Preparation of *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzy]thiourea (19-16, SU-710)

Through similar procedure to that in Example 125-5 excepting using *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-aminobenzy]thiourea (**19-12**) as a starting material, *N*-[(2*S*)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-propyl]-*N'*-[(*S*)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzy]thiourea (**19-16**, SU-710) having following physicochemical properties was synthesized:

85% yield, white solid, mp = 59-61 °C, [α] = -18.2 (c 1.00, $CHCl_3$)

The spectral data of this compound were identical to those of compound **19-15**.

MS (FAB) *m/z* 492 (MH^+)

Example 129: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]propyl}thiourea (20-12, LJO-399)

Step 129-1. Preparation of 2-Fluoro-4-vinylaniline (20-1, LJO-324)

A solution of 2-fluoro-4-iodoaniline (2.37 g, 10 mmol) in toluene (50 mL) was treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.578 g, 0.5 mmol), tributylvinyltin (3.5 mL, 12 mmol) and a catalytic amount of 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol. After being heated at 100 ℃ for 1 h, the reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:5) as eluant to afford 2-Fluoro-4-vinylaniline (**20-1**, LJO-324, 1.275 g, 93%) as a yellow oil.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.08 (dd, 1 H, *J* = 1.95, 12.4 Hz), 6.98 (dd, 1 H, *J* = 1.47 Hz, 8.04 Hz), 6.71 (t, 1 H, *J* = 9 Hz), 6.57 (dd, 1 H, J = 10.8, 17.5 Hz), 5.55 (d, 1 H, *J* = 17.5 Hz), 5.09 (dd, 1 H, *J* = 10.8 Hz), 3.75 (bs, 2 H)

Step 129-2. Preparation of *N*-(2-Fluoro-4-vinylphenyl)methanesulfonamide (20-2, LJO-325)

A cooled solution of 2-Fluoro-4-vinylaniline (**20-1**, 0.96 g, 7 mmol) in pyridine (10

mL) at 0 ℃ was treated with methanesulfonyl chloride (0.644 mL, 8.4 mmol) and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:3) as eluant to afford *N*-(2-Fluoro-4-vinylphenyl)methanesulfonamide (**20-2**, LJO-325, 1.372 g, 91%) as a white solid.

mp = 82 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (t, 1 H, *J* = 8 Hz), 7.15-7.25 (m, 2 H), 6.64 (dd, 1 H, J = 10.7, 17.5 Hz), 6.50 (bs, 1 H), 5.72 (d, 1 H, *J* = 17.5 Hz), 5.32 (dd, 1 H, *J* = 10.7 Hz), 3.03 (s, 3 H)

Step 129-3. Preparation of *N*-(2-Fluoro-4-formylphenyl)methansulfonamide (**20-3**, LJO-326)

A solution of *N*-(2-Fluoro-4-vinylphenyl)methansulfonamide (**20-2**, 1.076g, 5 mmol) in acetone and water (1:1, 20 mL) was treated with a catalytic amount of osmium tetroxide (4 wt% solution in hydroxyperoxide) and sodium periodate (2.139 g, 10 mmol). After being stirred at room temperature for 1 h, the mixture was concentrated into a small volume *in vacuo*. The residue was treated with aqueous sodium thiosulfate solution and then extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:2) as eluant to afford *N*-(2-Fluoro-4-formylphenyl)methanesulfonamide (**20-3**, LJO-326, 0.521 g, 48%) as a white solid.

mp = 151 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.92 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 7.78 (t, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.65-7.74 (m, 2 H), 6.92 (bs, 1 H), 3.15 (s, 3 H)

Step 129-4. Preparation of *N*-[2-fluoro-4-(1-hydroxypropyl)phenyl]methansulfonamide (**20-4**, LJO-337)

A cooled solution of *N*-(2-Fluoro-4-formylphenyl)methansulfonamide (**20-3**, 0.424 g, 2 mmol) in THF (20 mL) at 0 ℃ was treated with Grignard reagent (4 mmol) and stirred at 0 ℃ for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride solution, diluted with water and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by

flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:1) as eluant to *N*-[2-fluoro-4-(1-hydroxypropyl)phenyl]methanesulfonamide (**20-4**, LJO-337).

92% yield, colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (t, 1 H, J = 8.22 Hz), 7.19 (dd, 1 H, J = 1.8, 11.2 Hz), 7.12 (dd, 1 H, J = 1.8 Hz, 8 Hz), 6.45 (bs, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 1.7-1.8 (m, 2 H), 0.93 (t, 3 H, J = 7.3 Hz)

Step 129-5. Preparation of *N*-[2-fluoro-4-(1-azidopropyl)phenyl]methanesulfonamide (**20-8**, LJO-397)

A cooled solution of the alcohol (1 mmol) in toluene (10 mL) at 0 ℃ was treated with diphenylphosphorylazide (0.26 mL, 1.2 mmol) followed by 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (0.18 mL, 1.2 mmol) and stirred for 2 h at 0 ℃. After being further stirred for 20 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The organic layere was washed with 5% HCl (10 mL), water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using EtOAc:hexanes (1:3) as eluant to afford *N*-[2-fluoro-4-(1-azidopropyl)phenyl]methanesulfonamide (**20-8**, LJO-397) .

91% yield, colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.56 (t, 1 H, J = 8.04 Hz), 7.0-7.1 (m, 2 H), 6.70 (bs, 1 H), 4.34 (t, 1 H, J = 7.32 Hz), 3.03 (s, 3 H), 1.7-1.8 (m, 2 H), 0.93 (t, 3 H, J = 7.3 Hz)

Step 129-6. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]propyl}thiourea (**20-12**, LJO-399)

A suspension of the azide (1 mmol) and 10% palladium on carbon (50 mg) in MeOH (10 mL) was hydrogenated under a balloon of hydrogen for 1 h. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DMF (3 mL) and then added 4-*tert*-butylbenzyl isothiocyanate (0.205 g, 1 mmol). After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc several times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with EtOAc:hexanes (1:1) as eluant to afford *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]propyl}thiourea (**20-12**, LJO-399)

82% yield, white solid, mp = 85 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45 (t, 1 H, J = 8.04 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 8.04 Hz), 7.12 (d, 2

H, J = 8.04 Hz), 6.9-7.0 (m, 2 H), 6.76 (bs, 1 H), 6.24 (bs, 2 H), 4.88 (bs, 1 H), 4.55 (bs, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.7-1.8 (m, 2 H), 1.30 (s, 9 H), 0.82 (t, 3 H, J = 7.05 Hz)

MS (FAB) m/z 452 (MH^+)

Example 130: Preparation of *N'*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N*-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-methylpropyl}thiourea (20-13, LJO-402)

Step 130-1. Preparation of *N*-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]methanesulfonamide (20-5, LJO-396)

Through similar procedure to that in Example 129-5 excepting using *N*-(2-Fluoro-4-formylphenyl)methanesulfonamide (**20-3**) as a starting material, *N*-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]methanesulfonamide (**20-5**, LJO-396) having following physicochemical properties was synthesized:

90% yield, colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H, J = 8.28 Hz), 7.15 (dd, 1 H, J = 1.95, 11.2 Hz), 7.07 (dd, 1 H, J = 1.8 Hz, 8 Hz), 6.62 (bs, 1 H), 4.38 (d, 1 H, J = 6.36 Hz), 3 01 (s, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 0.95 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 0.83 (d, 3 H, J = 6.8 Hz)

Step 130-2. Preparation of *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-methylpropyl)phenyl]methanesulfonamide (20-9, LJO-398)

Through similar procedure to that in Example 129-5 excepting using *N*-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]methanesulfonamide (**20-5**) as a starting material, *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-methylpropyl)phenyl]methanesulfonamide (**20-9**, LJO-398) having following physicochemical properties was synthesized:

85% yield, colorless oil

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.57 (t, 1 H, J = 8.07 Hz), 7.05-7.15 (m, 2 H), 6.64 (bs, 1 H), 4.15 (d, 1 H, J = 7.56 Hz), 3.05 (s, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 0.99 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 0.81 (d, 3 H, J = 6.8 Hz)

Step 130-3. Preparation of *N'*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N*-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-methylpropyl}thiourea (20-13, LJO-402)

Through similar procedure to that in Example 129-6 excepting using *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-methylpropyl)phenyl]methanesulfonamide (**20-9**) as a starting material, *N'*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N*-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-methylpropyl}thiourea (**20-13**, LJO-402) having following physicochemical properties was synthesized:

87% yield, white solid, mp = 84 ℃

293
294

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45 (t, 1 H, J = 8.04 Hz), 7.36 (d, 2 H, J = 8.04 Hz), 7.14 (d, 2 H, J = 8.04 Hz), 6.85-6.95 (m, 2 H), 6.78 (bs, 1 H), 6.25 (bs, 2 H), 4.81 (bs, 1 H, 4.53 (bs, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 1.30 (s, 9 H), 0.77 (m, 6 H)

MS (FAB) *m/z* 466 (MH^+)

Example 131: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl](phenyl)methyl}thiourea (20-14, LJO-403)

Step 131-1. Preparation of *N*-{2-fluoro-4-[hydroxy(phenyl)methyl]phenyl}methanesulfonamide (20-6, LJO-330)

Through similar procedure to that in Example 129-4 excepting using Grignard reagent (R=Ph) of *N*-(2-Fluoro-4-formylphenyl)methanesulfonamide (**20-3**) as a starting material, *N*-{2-fluoro-4-[hydroxy(phenyl)methyl]phenyl}methanesulfonamide (**20-6**, LJO-330) having following physicochemical properties was synthesized:

100% yield, white solid, mp = 91 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, J = 8.25 Hz), 7.3-7.38 (m, 5 H), 7.22 (dd, 1 H, J = 1.6, 11.2 Hz), 7.17 (dd, 1 H, J = 1.6 Hz, 8 Hz), 6.46 (bs, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.99 (bs, 1 H)

Step 131-2. Preparation of *N*-{2-fluoro-4-[azido(phenyl)methyl]phenyl}methanesulfonamide (20-10, LJO-335)

Through similar procedure to that in Example 129-5 excepting using *N*-{2-fluoro-4-[hydroxy(phenyl)methyl]phenyl}methanesulfonamide (**20-6**) as a starting material, *N*-{2-fluoro-4-[azido(phenyl)methyl]phenyl}methanesulfonamide (**20-10**, LJO-335) having following physicochemical properties was synthesized:

84% yield, white solid, mp = 60 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.56 (t, 1 H, J = 8.25 Hz), 7.25-7.45 (m, 5 H), 7.1-7.15 (m, 2 H), 6.48 (bs, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 3.03 (s, 3 H)

Step 131-3. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl](phenyl)methyl}thiourea (20-14, LJO-403)

Through similar procedure to that in Example 129-6 excepting using *N*-{2-fluoro-4-[hydroxy(phenyl)methyl]phenyl}methanesulfonamide (**20-6**) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl](phenyl)methyl}thiourea (**20-14**, LJO-403) having following physicochemical properties was synthesized:

92% yield, white solid, mp = 191 ℃

294
295

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H, J = 8.55 Hz), 7.25-7.4 (m, 7 H), 7.13 (d, 2 H, J = 8.04 Hz), 6.9-7.0 (m, 2 H), 6.51 (bs, 1 H), 6.30 (bs, 1 H), 6.23 (bs, 1 H), 4.58 (bs, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 500 (MH^+)

Example 132: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-phenylethyl}thiourea (20-15, LJO-395)

Step 132-1. Preparation of *N*-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-phenylethyl)phenyl]methanesulfonamide (20-7, LJO-336)

Through similar procedure to that in Example 129-4 excepting using Grignard reagent (R=Ph) of *N*-(2-Fluoro-4-formylphenyl)methanesulfonamide (20-3) as a starting material, *N*-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-phenylethyl)phenyl]methanesulfonamide (20-7, LJO-336) having following physicochemical properties was synthesized:

94% yield, yellow solid, mp = 123 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.54 (t, 1 H, J = 8.22 Hz), 7.1-7.35 (m, 7 H), 6.44 (bs, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.98 (ddd of AB, 2 H), 1.98 (d, 1 H, J = 2.9 Hz)

Step 132-2. Preparation of *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-phenylethyl)phenyl]methanesulfonamide (20-11, LJO-394)

Through similar procedure to that in Example 129-5 excepting using *N*-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-phenylethyl)phenyl]methanesulfonamide (20-7) as a starting material, *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-phenylethyl)phenyl]methanesulfonamide (20-11, LJO-394) having following physicochemical properties was synthesized:

94% yield, white solid, mp = 74 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.55 (t, 1 H, J = 8.04 Hz), 7.0-7.3 (m, 7 H), 6.62 (bs, 1 H), 4.66 (t, 1 H, J = 6.84 Hz), 3.04 (s, 3 H), 3.00 (ddd of AB, 2 H)

Step 132-3. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-phenylethyl}thiourea (20-15, LJO-395)

Through similar procedure to that in Example 129-6 excepting using *N*-[2-fluoro-4-(1-azido-2-phenylethyl)phenyl]methanesulfonamide (20-11) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-phenylethyl}thiourea (20-15, LJO-395) having following physicochemical properties was synthesized:

93% yield, white solid, mp = 116℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43 (t, 1 H, J = 8.04 Hz), 7.33 (d, 2 H, J = 8.04 Hz), 7.2-7.3 (m,

295
296

5 H), 7.06 (d, 2 H, J = 8.04 Hz), 6.9-7.0 (m, 2 H), 6.63 (bs, 1 H), 6.11 (bs, 1 H), 5.45 (bs, 1 H), 4.43 (bs, 2 H), 3.06 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 3.00 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 514 (MH^+)

Example 133: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-methyl-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (21-7, CHK-593)

Step 133-1. Preparation of Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-1, CHK-582)

A solution of 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (8-11, 1 mmol) in toluene (6 mL) was treated with 4A molecular sieve (200 mg), Et_3N (1.3 mmol) and diphenylphosphoryl azide (1.3 mmol) and heated at 110 °C for 1 h. The mixture was cooled to room temperature and BnOH (20 mmol) was added. After the mixture was heated to 110 °C for 12 hours and concentrated in vacuo. The residue was purified by by column chromatography on silica gel with EtOAc:hexanes as eluant to afford Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[4 -(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-1, CHK-582)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25-7.4 (m, 7 H), 7.12 (bd, 2 H), 6.60 (bs, 1 H), 5.22 (bs, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H)

Step 133-2. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-methyl-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (21-7, CHK-593)

A suspension of Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-1, 0.5 mmol) and 5% palladium on carbon (100 mg) in MeOH (10 mL) was hydrogenated under a rubber balloon of hydrogen for 1 h. After the solvent was evaporated by rotary evaporator, the residue was dissolved in DMF (5 mL) and treated with 4-t-butylbenzyl isothiocyanate (0.5 mmol). After being stirred overnight, the mixture went to aqueous work-up and the residue was purified by by column chromatography on silica gel with EtOAc:hexanes as eluant to afford *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-methyl-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (21-7, CHK-593)

94 % yield, white solid, mp = 161-164 °C

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (d, 2 H), 7.22 (dd, 4 H), 6.83 (bs, 1 H), 6.80 (d, 2 H), 6.63 (bs, 1 H), 5.23 (bt, 1 H), 4.58 (d, 2 H, J = 4.9 Hz), 2.97 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H), 1.28 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 434 (MH^+)

Example 134: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-methyl-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (21-8, CHK-660)

Step 134-1. Preparation of Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-2, CHK-657)

Through similar procedure to that in Example 133-1 excepting using 2-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionic acid (7-4) as a starting material, Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-2, CHK-657) having following physicochemical properties was synthesized:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.34 (bs, 5 H), 7.15-7.2 (m, 2 H), 6.45 (bs, 1 H), 5.18 (bs, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H)

Step 134-2. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-methyl-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (21-8, CHK-660)

Through similar procedure to that in Example 133-2 excepting using Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-2) as a starting material, Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-2, CHK-657) having following physicochemical properties was synthesized:

80% yield, white solid, mp = 83-85 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.18-7.3 (m, 4 H), 6.86 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 6.50 (bs, 1 H), 5.20 (bs, 1 H), 4.59 (d, 2 H, J = 4.8 Hz), 2.98 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H), 1.29 (s, 9 H)

MS *m/z* 486 (MNa^+)

Example 135: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-methyl-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (21-9, CHK-629)

Step 135-1. Preparation of Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-3, CHK-646)

Through similar procedure to that in Example 133-1 excepting using 2-(3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl)-2-methylpropionic acid (8-12) as a starting material, Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-3, CHK-646) having following physicochemical properties was synthesized:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.34 (bs, 5 H), 6.98 (dd, 1 H, J = 2, 8.3 Hz), 6.91 (d, 1 H, J = 2 Hz), 6.74 (bs, 1 H), 5.21 (bs, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H)

297
298

Step 135-2. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-methyl-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (21-9, CHK-629)

Through similar procedure to that in Example 135-1 excepting using Benzyl *N*-{1-Methyl-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}carbamate (21-3) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-methyl-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (21-9, CHK-629) having following physicochemical properties was synthesized:

69 % yield, white solid, mp = 148-150 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.23 (d, 1 H), 6.94-7.0 (m, 2 H), 6.80 (d, 3 H), 6.50 (bs, 1 H), 5.31 (t, 1 H), 4.57 (d, 2 H, J = 5.1 Hz), 3.77 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H), 1.29 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 464 (MH^+)

Example 136: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}thiourea (22-7, CHK-579)

Step 136-1. Preparation of Benzyl *N*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}carbamate (22-1, CHK-577)

Through similar procedure to that in Example 135-1 excepting using 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-7, CHK-530) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-methyl-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea (21-9, CHK-629) having following physicochemical properties was synthesized:

77% yield, white solid, mp = 142-143 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (bs, 5 H), 7.24 (bd, 2 H), 7.13 (bd, 2 H), 6.32 (bs, 1 H), 5.46 (bs, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.2-1.35 (m, 4 H)

Step 136-2. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}thiourea (22-7, CHK-579)

Through similar procedure to that in Example 133-2 excepting using 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (11-7) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}thiourea (22-7, CHK-579) having following physicochemical properties was synthesized:

78 % yield, white solid, mp = 110-113 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.33 (d, 2 H), 7.17 (m, 4 H), 7.05 (d, 2 H), 4.58 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 1.7-1.9 (m, 2 H), 0.85 (t, 2 H, J = 7.5 Hz)

MS (FAB) *m/z* 433 (M^++2)

Example 137: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}thiourea (22-8)

Step 137-1. Preparation of Benzyl *N*-{1-[3-fluoro-4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}carbamate (22-2)

Through similar procedure to that in Example 133-2 excepting using 1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (**10-6**) as a starting material, Benzyl *N*-{1-[3-fluoro-4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}carbamate (**22-2**) having following physicochemical properties was synthesized:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (t, 1 H), 7.35 (bs, 5 H), 6.90 (d, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.68 (bs, 1 H, $NHSO_2$), 5.48 (bs, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 1.2-1.3 (m, 4H)

Step 137-2. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}thiourea (22-8)

Through similar procedure to that in Example 133-2 excepting using Benzyl *N*-{1-[3-fluoro-4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}carbamate (**22-2**) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}thiourea (**22-8**) having following physicochemical properties was synthesized:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.53 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 6.75-6.90 (m, 3 H), 6.23 (bs, 1 H), 5.80 (bs, 1 H), 4.58 (ddd, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.88 (t, 2H)

MS (FAB) *m/z* 450 (MH^+)

Example 138: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}thiourea (22-9, CHK-631)

Step 138-1. Preparation of Benzyl *N*-{1-[3-methoxy-4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}carbamate (22-3, CHK-627)

Through similar procedure to that in Example 133-1 excepting using 1-[3-Methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropanecarboxylic acid (**11-8**) as a starting material, Benzyl *N*-{1-[3-methoxy-4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}carbamate (**22-3**, CHK-627) having following physicochemical properties was synthesized:

86% yield, white solid, mp =100-103 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.35 (bs, 5 H), 6.88 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 6.82 (dd, 1 H, J = 1.8, 8.3 Hz), 6.68 (bs, 1 H), 5.46 (bs, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.79 (s,

3 H), 2.91 (s, 3 H), 1.2-1.3 (m, 4 H)

Step 138-2. Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}thiourea (22-9, CHK-631)

Through similar procedure to that in Example 133-2 excepting using Benzyl *N*-{1-[3-methoxy-4-(Methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}carbamate (22-3) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cyclopropyl}thiourea (22-9, CHK-631) having following physicochemical properties was synthesized:

86 % yield, white solid, mp = 100-103 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.46 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.7-6.85 (m, 3 H),6.20 (bs, 1 H), 5.78 (bs, 1 H), 4.58 (ddd, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.7-1.9 (m, 2 H), 1.30 (s, 9 H), 0.88 (t, 2 H, J = 7.5 Hz)

MS (FAB) *m/z* 463 (M^++2)

Example 139: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}urea (23-1, MK-82)

Through similar procedure to that in Example 133-2 excepting using 1-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-11) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}urea (23-1, MK-82) having following physicochemical properties was synthesized:

83% yield, white solid, mp = 95-98 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.34 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.23 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.16 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.11 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 6.86 (s, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H,), 4.31 (d, 2 H, J = 4.4 Hz), 2.97 (s, 3 H), 1.40 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (EI) *m/z* 403 (M^+)

Example 140: Preparation of *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}urea (23-2, MK-205)

Through similar procedure to that in Example 102 excepting 1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl amine (13-12) as a starting material, *N*-(4-*t*-Butylbenzyl)-*N'*-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}urea (23-1, MK-82) having following physicochemical properties was synthesized:

70% yield, white solid, mp = 152-154℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 (t, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.34 (bd, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.18 (bd, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.0-7.08 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 4.30 (ddd,

300

301

2 H), 2.99 (s, 3 H), 1.38 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 422 (MH^+)

Example 141: Preparation of *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)acetamide (24-1, KMJ-586)

The *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)acetamide (24-1) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

36% yield, white solid, mp = 134-136 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (t, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.39 (bd, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.18 (bd, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.92-7.02 (m, 2 H), 6.44 (bs, 1 H), 5.58 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 5.06 (m, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.37 (d, 3 H, J = 7 Hz), 1.33 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 407 (MH^+)

Example 142: Preparation of *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanamide (24-2, KMJ-552)

The *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanamide (24-2) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

29% yield, white solid, mp = 152-154 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 (t, 1 H, J = 8 Hz), 7.31 (bd, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.11 (bd, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.95-7.02 (m, 2 H), 6.82 (bs, 1 H), 5.72 (d, 1 H, J = 7.1 Hz), 5.02 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.93 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.50 (m, 2 H), 1.34 (d, 3 H, J = 7 Hz), 1.30 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 421 (MH^+)

Example 143: Preparation of *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-propenamide (24-3, KMJ-570)

The *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-propenamide (24-3) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

67% yield, white solid, mp = 154-156 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, 1 H, J = 15.5 Hz), 7.52 (t, 1 H, J = 8 Hz), 7.41 (dd, 4

H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 6.54 (bs, 1 H), 6.37 (d, 1 H, J = 15.5 Hz), 5.88 (d, 1 H, J = 7.1 Hz), 5.21 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.53 (d, 3 H, J = 7 Hz), 1.32 (s, 9 H)

MS (FAB) *m/z* 419 (MH^+)

Example 144: Preparation of *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)propanamide (24-4, CHK-602)

The *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)propanamide (**24-4**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

70% yield, white solid, mp = 176-177 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.47 (t, 1 H, J = 8 Hz), 6.9-7.1 (m, 5 H), 6.43 (bs, 1 H), 5.46 (d, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.90 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.49 (dt, 2 H), 2.23 (d, 6 H, J = 3.8 Hz), 1.37 (d, 3 H, J = 7 Hz)

MS (FAB) *m/z* 393 (MH^+)

Example 145: Preparation of *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)-2-propenamide (24-5, CHK-651)

The *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)-2-propenamide (**24-5**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

74% yield, white solid, mp = 212-213 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.59 (d, 1 H, J = 15.6 Hz), 7.54 (t, 1 H, J = 8 Hz), 7.1-7.26 (m, 5 H), 6.46 (bs, 1 H), 6.35 (d, 1 H, J = 15.6 Hz), 5.77 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 5.22 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.27 (bs, 6 H), 1.53 (d, 3 H, J = 7 Hz)

MS (FAB) *m/z* 391 (MH^+)

Example 146: Preparation of *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-chlorophenyl)propenamide (24-6, KMJ-534)

The *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-chlorophenyl)propenamide (**24-6**) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

65% yield, white solid, mp = 170-172 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48 (t, 1 H, J = 8 Hz), 7.23 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.10 (d, 2 H, J

302
303

= 8.3 Hz), 6.92-7.0 (m, 2 H), 6.44 (bs, 1 H), 5.47 (d, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.94 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.48 (m, 2 H), 1.38 (d, 3 H, J = 7 Hz)

MS (FAB) m/z 399 (MH^+)

Example 147: Preparation of *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-chlorophenyl)-2-propenamide (24-7, KMJ-558)

The *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-chlorophenyl)-2-propenamide (24-7) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

57% yield, white solid, mp = 219-221 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.59 (d, 1 H, J = 15.7 Hz), 7.56 (t, 1 H, J = 8 Hz), 7.42 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.12-7.18 (m, 2 H), 6.44 (bs, 1 H), 6.37 (d, 1 H, J = 15.7 Hz,), 5.77 (d, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.54 (d, 3 H, J = 7 Hz)

MS (FAB) m/z 397 (MH^+)

Example 148: Preparation of *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)butanamide (24-8, CHK-647)

The *N*-{1-[3-Fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)butanamide (24-8) was prepared by the similar procedure with that described in above Example 1-5.

81% yield, mp = 152-154 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (t, 1 H, J = 8 Hz), 6.85-7.1 (m, 5 H), 6.46 (bs, 1 H), 5.56 (d, 1 H, J = 7 Hz), 5.08 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.58 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.23 (s, 6 H), 2.19 (t, 2 H, J = 7.9 Hz), 1.94 (m, 2 H), 1.44 (d, 3 H, J = 7 Hz)

MS (FAB) m/z 407 (MH^+)

Experimental Example 1: Receptor binding affinity assayVanilloid Receptor 1 Binding Assays

Cell Culture

The pUHG102 VR1 plasmid was transfected into CHO cells containing the pTet Off regulatory plasmid (Clontech). In these cells, expression of the VR1 is repressed in the presence of tetracycline but is induced upon removal of the antibiotic. Stable clones were isolated in culture medium containing puromycin (10 μg/mL) and maintained in HAM F12 medium supplemented with tetracycline (1 μg/mL), 5 μg/ml geniticin, 25 mM HEPES, 10%

FBS. Cells utilized for assays were grown in culture medium without antibiotic for 48 h before use. Cells were seeded in T75 cell culture flasks in media without antibiotics and grown to approximately 90% confluence. The flasks were then washed with PBS and harvested in 0.25% trypsin, 1 mM EDTA. The cells were pelleted by gentle centrifugation and stored at –20 °C until assay.

Competition binding assay

Binding studies with [^{3}H]resiniferatoxin (RTX) were carried out as described previously with minor modifications (Szallasi et al., 1992). Binding assay mixtures were set up on ice and contained 50-100 pM [^{3}H]RTX, various concentrations of competing ligands, 0.25 mg/mL BSA (Cohn fraction V), and about $5x10^5$ VR1-transfected cells. The final volume was adjusted to 350 μL with DPBS with Ca^{2+} and Mg^{2+} and 0.25 mg/mL bovine serum albumin. Non-specific binding was determined in the presence of 100 nM nonradioactive RTX. The binding reaction was initiated by transferring the assay mixtures to a 37 °C water bath and was terminated after a 60 min incubation period by cooling the tubes on ice. To reduce non-specific binding, 200 μg/ml α-glycoprotein was added. Membrane-bound RTX was then separated from the free by pelleting the membranes in a Beckman 12 benchtop centrifuge (15 min, maximal velocity), the tips of the tubes containing the pellets were cut off, and the radioactivity was determined by scintillation counting. Equilibrium binding parameters (K_i and cooperativity) were determined by fitting the Hill equation to the measured values with the aid of the program MicroCal Origin 6.0.

Compound preparation

Initial stocks were dissolved in DMSO. For the binding assays, compounds were diluted in with DPBS with Ca^{2+} and Mg^{2+} and 0.25 mg/mL bovine serum albumin. For the calcium uptake assays, compounds were diluted in DMEM with 0.25 mg/mL bovine serum albumin.

Experimental Example 2: Functional characterization for Agonist/antagonist activity

$^{45}Ca^{2+}$-uptake assay

Molecules were characterized to determine whether they were full agonists, partial agonists, or antagonists. For studies of $^{45}Ca^{2+}$ uptake by CHO/VR1 cells (Tet-off cells), the cells were plated in 24-well plates to yield a cell density 20-40% of that required to produce confluence. The next day the medium was changed to remove the

tetracycline and induce VR1 expression. Experiments were performed approximately 36-40 hours after induction. For $^{45}Ca^{2+}$ uptake assay, cells were incubated for 5 min at 37 °C in a total volume of 400 μL of serum free DMEM (containing 1.8 mM $CaCl_2$) in the presence of 0.25 mg/mL BSA (Sigma), 1 μCi/mL $^{45}Ca^{2+}$ (5-30 Ci/g from ICN, CA), and increasing concentrations of the compound to be tested. Immediately after the incubation, extracellular $^{45}Ca^{2+}$ was removed by washing the cells three times with cold DPBS (containing 1.8 mM $CaCl_2$). Then 400 μl RIPA buffer (50 mM Tris pH 7.4; 150 mM NaCl; 1% Triton X-100; 0.1% SDS; 1 % sodium deoxycholate) was added to each well in order to lyse the cells. Plates were shaken slowly for 20 min; then 300 μL of cell lysate was transferred from each well into a scintillation vial and radioactivity was determined by scintillation counting. For each data point in each experiment, four wells were assayed. Data from these experiments were analyzed by computer fit to the Hill equation. At least 3 separate experiments were carried out for each compound. In order to determine antagonist activity, studies were performed in exactly the same fashion with the exception that 50 nM capsaicin was added to the assay mixture to stimulate $^{45}Ca^{2+}$ uptake.

Experimental Example 3: Analgeisc Assay

Acetic acid-Induced Writhing Test

Experimental protocols involving animals in this study were reviewed by the Animal Care and Use Committee of the College of Pharmacy, Seoul National University according to the NIH guidelines (NIH publication number 85-23, revised 1985) of "Principles of Laboratory Animal Care". Male ICR mice (Bio Genomics, Korea), weighing ~25 g, were maintained on a 12 hr light-dark cycle (light on between 6:00 p.m. and 6:00 a.m.) and allowed free access to food and water. The temperature and humidity of the animal room were maintained at 22 ± 2 °C and 50 ± 5%, respectively. Mice were allowed to habituate for ~30 min in the testing room on the day of experimentation. Animals then received an intraperitoneal injection of 0.3 mL of an acetic acid solution (1.2%, diluted in 0.9% saline), and were placed in a transparent acrylic cage. 5 min later the number of writhing movements (abnormal stretching) was counted for a 20 min period. Animals (10 animals/dose) were pretreated with test compounds or vehicle (0.2 mL, i.p.) 30 min before the injection of acetic acid. Test compounds were dissolved in either ethanol/Tween-80/saline (10/10/80) mixture or Cremophor EL/DMSO/distilled water (10/10/80) mixture. The effect of each compound was tested at 4-7 different doses. A reduction in the number of writhing movements compared to the vehicle-treatment group (the mean number of writhing movements in

this group was 35) was considered to be indicative of an antinociceptive effect of a compound. The percentage antinociceptive efficiency (eff) was calculated as follows: % eff = 100-[(# of writhing movements / # of writhing movement control) x 100].

Data are expressed as ED_{50} values that indicate the concentration at which a given compound reduces the number of writhing by 50% compared to that of a vehicle-treatment group. ED_{50} values were obtained based on dose-response curves using mean data and fitted to by nonlinear regression analysis (Winnonlin version 3.1, Pharsight Corp., Mountainview, CA) on a PC.

Table 1 shows the potencies of vanilloid ligands for binding to rat VR1 and for inducing calcium influx in CHO/VR1 cells.

[Table 1]

	Compound #	K_i (nM) Binding Affinity	K_i(nM) Antagonism
capsazepine		1300	520
1-51	KMJ-372	58.4	5.47
1-52	KMJ-470	30.7	29.5
1-53	SH-173	7.41	24.9
1-54	SH-168	23.3	29.9
1-55	SH-285	19.9	7.38
1-56	SH-219	344	467
1-57	KMJ-806	6731	NE
1-58	KMJ-788	NE	NE
1-59	KMJ-838	1606	951
1-60	KMJ-836	3712	WE
1-61	YS-65	WE	WE
1-62	YS-49	WE	WE
1-63	YS-76	WE	WE
1-64	YS-79	NE	NE
1-65	CHK-717	536	232
1-66	KMJ-708	358	120
1-67	KMJ-698	1423	4480
2-7	KMJ-750	105	17.5
2-8	YS-85	3500	1089
2-9	YS-97	1652	253
3-5	SU-834	43.9	6.87

386
387

3-6	SU-824	458	102
4-1	SH-291	1055	367
4-2	SH-290	729	447
4-3	SH-335	541	296
4-4	SH-94	199	115
4-5	SH-286	289	176
4-6	SH-337	226	89.6
4-7	SH-351		
4-8	KMJ-928	127	143
4-9	SH-353	WE	1350
4-10	SH-93	657	274
4-11	KMJ-498	1746	261
4-12	SH-92	959	239
4-13	SH-112	NE	NE
4-14	KMJ-374	553	42.6
4-15	SU-770	412	97.4
4-16	SU-774 (R)	944	204
4-17	SU-776 (S)	236	33.7
4-18	KMJ-686	277	152
4-19	KMJ-518	466	135
4-20	KMJ-732	897	384
4-21	SH-109	9417	WE
4-22	SH-130	5859	WE
4-23	SH-116	1697	2487
4-24	KMJ-378	128	36.6
4-25	KMJ-724	21.5	14.2
4-26	KMJ-908	36.0	8.03
4-27	SH-135	43.3	29.3
4-28	SH-199	141	121
5-1	CHK-512	119	38.0
5-2	CHK-514	55.2	52.0
5-3	SU-542	33.1	10.78
5-4	SU-564	13.6	3.24
5-5	CHK-479	71.2	13.6
5-6	CHK-499	24.0	NE
5-7	KMJ-472	11.3	35.7

307
308

5-8	KMJ-690	3.62	12.3
6-1	SU-730	12792	1468
6-2	SU-634	WE	WE
6-3	SU-636	WE	WE
6-4	SU-728	NE	NE
6-5	SU-826	43.4	8.55
6-6	SU-830	20.3	10.0
6-7	SU-838	372	205
6-8	SU-818	297	98.3
6-9	MK-271	4.24	0.58
6-10	MK-272	6.58	10.9
6-11	MK-450	63.8	142
6-12	MK-452	53.0	30.3
6-13	MK-453	1.83	5.23
6-14	MK-451	3.29	12.1
9-1	CHK-520	372	103
9-2	CHK-543	276	65.4
9-3	CHK-493	152	133
9-4	CHK-591	1696	573
9-5	CHK-656	960	418
9-6	CHK-600	838	366
9-7	CHK71	425	2552
9-8	CHK-655	1069	467
9-9	CHK-		
12-1	CHK-533	396	197
12-2	CHK-538	1577	567
12-3	CHK-541	238	117
12-4	CHK-590	1735	1103
12-5			
12-6	CHK-632	1699	1242
12-7	CHK-719	608	1763
12-8	CHK-659		
12-9	CHK-718	745	2252
15-1	LJO-303	59.3	14.7
15-2	LJO-328	54	9.16
15-3	CHK-575	66.5	28.6

308
309

15-4	YHS-187	163	65.8
15-5	YHS-209	2769	NE
16-5	SU-388	40.8	4.52
16-6	SU-400	3594	NE
17-7	CJU-032	32.8	39.4
17-8	CJU-039	2579	4314
18-1	MK-229	22.7	44.5
18-2	MK-202	19.4	89
18-3	MK-230	1138	3474
18-4	MK-228	706	133
18-5	LJO-388	37.2	25.9
18-6	SU-472	6.1	6.86
18-7	SU-512	15.2	7.14
18-8			
18-9	LJO-401	42.7	28.7
18-10	MK-296	9.95	23.9
18-11	MK-334	15.7	53.0
18-12	MK-298	8.09	30.6
18-13	LJO-344	37	7.09
18-14	LJO-366	37	9.34
19-13	SU-692	420	193
19-14	SU-704	272	290
19-15	SU-720	NE	WE
19-16	SU-710	NE	WE
20-12	LJO-399	230	54.3
20-13	LJO-402	338	223
20-14	LJO-403	100	861
20-15	LJO-395	1741	695
21-7	CHK-593	WE	1827
21-8	CHK-660	7741	983
21-9	CHK-629	2888	663
22-7	CHK-579	171	60.3
22-8			
22-9	CHK-631	372	243
23-1	MK-82	1193	544
23-2	MK-205	447	298

309

310

24-1	KMJ-586	2129	2216
24-2	KMJ-552	376	103
24-3	KMJ-570	104	23.9
24-4	CHK-602	NE	4129
24-5	CHK-651	2525	1354
24-6	KMJ-534	WE	5651
24-7	KMJ-558	773	938
24-8	CHK-647	3529	988

NE: not effecive, WE: weakly effective

Experimental Example 4: Toxicity test

The acute toxicity tests on ICR mice (mean body weight 25 ± 5g) and Sprague-Dawley rats (235 ± 10g) were performed using the compounds 35 and 37. Each group consisting of 3 mice or rats was administrated intraperitoneally with 20 mg/kg, 10 mg/kg and 1 mg/kg of test compounds or solvents (0.2 ml, i.p.), respectively and observed for 24 hrs.

There were no treatment-related effects on mortality, clinical signs, body weight changes and gross findings in any group or either gender. These results suggested that the compounds prepared in the present invention were potent and safe.

Hereinafter, the formulating methods and kinds of excipients will be described, but the present invention is not limited to them. The representative preparation examples were described as follows.

Preparation of powder

Compound 35	500mg
Corn Starch	100mg
Lactose	100mg
Talc	10mg

Powder preparation was prepared by mixing above components and filling sealed package.

Preparation of tablet

Compound 37	100mg
Corn Starch	100mg

Lactose	100mg
Magnesium Stearate	2mg

Tablet preparation was prepared by mixing above components and entabletting.

Preparation of capsule

Compound 35	50mg
Lactose	50mg
Magnesium Stearate	1mg

Tablet preparation was prepared by mixing above components and filling gelatin capsule by conventional gelatin preparation method.

Preparation of injection

Compound 37	100mg
Distilled water for injection	optimum amount
PH controller	optimum amount

Injection preparation was prepared by dissolving active component, controlling pH to about 7.5 and then filling all the components in 2 ㎖ ample and sterilizing by conventional injection preparation method.

Preparation of liquid

Compound 35	1 g
Sugar	10 g
Citric acid	0.05~0.3%
Vitamin C	0.1~1%
Lemon flavor	optimum amount
Distilled water	optimum amount

Liquid preparation was prepared by dissolving active component, adding lemon flavor and distilled water and then filling all the components in 100 ㎖ brown bottle and sterilizing by conventional liquid preparation method.

The invention being thus described, it will be obvious that the same may be varied in many ways. Such variations are not to be regarded as a departure from the spirit and scope of the present invention, and all such modifications as would be obvious to one skilled in the art are intended to be included within the scope of the following claims.

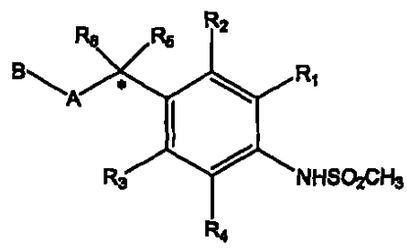
Industrial Applicability

The novel 4-(methylsulfonylamino) phenyl analogues as vanilloid antagonist and the pharmaceutical composition comprising same according to the present invention act as vanilloid receptor-1 antagonists and analgesics so the inventive compounds are useful in the prevention, alleviation or treatment of pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, post-operative pain, migraine, arthralgia, neuropathies, nerve injury, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, irritable bowel syndrome, a respiratory disorder such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, fervescence, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease, inflammatory disease or urgent urinary incontinence, etc.

3/2
3/3

CLAIMS

1. A compound represented by the following general formula (I), the pharmaceutically acceptable salt or the isomer thereof:



(I)

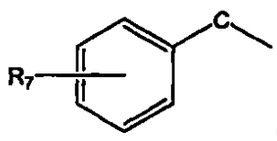
wherein,

A is CONH, NHCO, NHC(=S)NH, NHC(=O)NH;

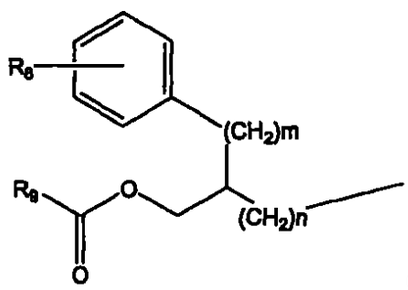
R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring;

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

B is a group selected from



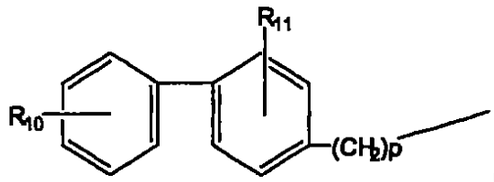
(I-1)



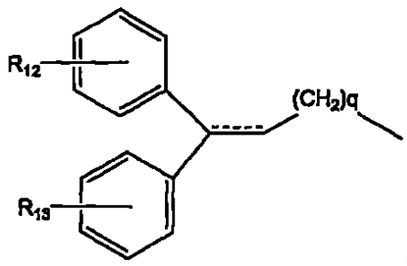
(I-2)

313

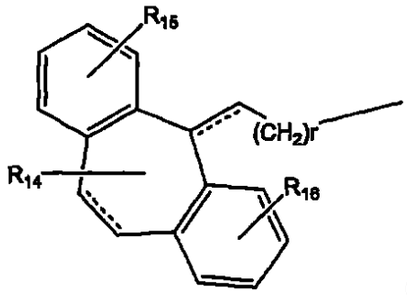
314



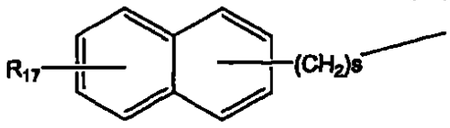
(I-3)



(I-4)



(I-5)

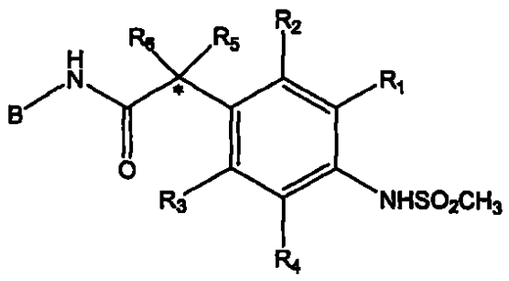


(I-6)

in which R_7 to R_{17} is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom and straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms optionally substituted with more than one halogen atom, C is a group selected from alkyl, alkenyl and alkynyl group having 1 to 5 carbon atoms which may includes one or more heteroatoms, m, n, p, q, r and s is an integer of 0 to 3;

an asteric mark * and (⋯⋯) mark indicate a chiral carbon atom, and double bond or single bond chain respectively.

2. The compound according to claim 1 represented by the following general formula (II), the pharmaceutically acceptable salt or the isomer thereof:



(II)

wherein,

R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring;

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl, or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

B is a group selected from the group (I-1) to (I-6) defined in general formula (I) as set forth in claim1;

the asteric mark * indicates a chiral carbon atom.

3. The compound according to claim 2 wherein said compound is at least one selected from the group consisting of;

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-51, KMJ-372), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-52, KMJ-470), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-53, SH-173), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-iodo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-54, SH-168), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3,5-difluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-55, SH-285), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-cyano-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-56, SH-219), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-(*tert*-butoxycarbonyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-57, KMJ-806), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-carboxyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-58, KMJ-788), N-(4-*tert*-

butylbenzyl)-2-[3-methoxycarbonyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-59, KMJ-838), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-(benzylamino)carbonyl-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-60, KMJ-836), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-piperidino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-61, YS-65), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-morpholino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-62, YS-49), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-(N-Boc)piperazino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-63, YS-76), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-piperazino-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-64, YS-79), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-65, CHK-717), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[2-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-66, KMJ-708), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[2-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(1-67, KMJ-698), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(2-7, KMJ-750), N-(4-chloro)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (2-8, YS-85), N-(3,4-dichloro)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide (2-9, YS-97), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(3-5, SU-834), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(3-6, SU-824), N-(4-chlorobenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-1, SH-291), N-(4-chlorobenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-2, SH-290), N-(4-chlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-3, SH-335), N-(3,4-dichlorobenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-4, SH-94), N-(3,4-dichlorobenzyl)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-5, SH-286), N-(3,4-dichlorobenzyl)-2-[3-bromo-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-6, SH-337), N-(4-methylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-7, SH-351), N-(4-isopropylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-8, KMJ-928), N-(4-methoxybenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-9, SH-353), N-(4-trifluoromethylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-10, SH-93), N-(4-phenylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-11, KMJ-498), N-(1-naphthylmethyl)-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-12, SH-92), N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-13, SH-112), N-[2-(4-*tert*-butylphenyl)ethy]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-14,

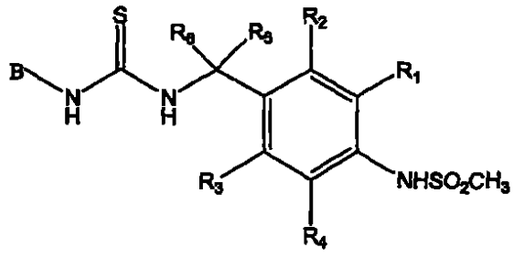
KMJ-374), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-15, SU-770), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-16, SU-774), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-17, SU-776), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)-2-prophenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-18, KMJ-686), N-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-19, KMJ-518), N-[3-(4-chlorophenyl)-2-prophenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-20, KMJ-732), N-benzyloxy-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-21, SH-109), N-(benzhydryl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-22, SH-130), N-(2,2-diphenylethy)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-23, SH-116), N-(3,3-diphenylpropyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-24, KMJ-378), N-(3,3-diphenyl-2-prophenyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-25, KMJ-724), N-[3,3-di(4-methylphenyl)-2-prophenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-26, KMJ-908), N-[3,3-di(4-fluorophenyl)-2-prophenyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-27, SH-135), N-[2-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)ethy]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(4-28, SH-199), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-1, CHK-512), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-2, CHK-514), 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]propionamide(5-3, SU-542), 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-N-[2-4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]propionamide(5-4, SU-564), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-5, CHK-479), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-6, CHK-499), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-7, KNJ-472), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(5-8,

317
348

KMJ-690), N-[(1R)-1-benzyl-2-(pivaloxy)ethy]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-1, SU-730), N-[(1S)-1-benzyl-2-(pivaloxy)ethy]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-2, SU-634), N-[(1S)-1-benzyl-2-(pivaloxy)ethy]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-3, SU-636), N-[(1R)-1-benzyl-2-(pivaloxy)ethy]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-4, SU-728), N-[(2R)-2-benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-5, SU-826), N-[(2S)-2-benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-6, SU-830), N-[(2S)-2-benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-7, SU-838), N-[(2R)-2-benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-8, SU-818), N-[(2R)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-9, MK-271), N-[(2S)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-10, MK-272), N-[(2S)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-11, MK-450), N-[(2R)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-12, MK-452), N-[(2R)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-13, MK-453), N-[(2S)-2-(4-*tert*-butyl)benzyl-3-(pivaloxy)propyl]-(2S)-2-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]propionamide(6-14, MK-451), 2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropion acid(7-4, CHK-624), 2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropion acid(8-11), 2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropion acid(8-12), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-1, CHK-520), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-2, CHK-543), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-3, CHK-493), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-4, CHK-591), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-5, CHK-656), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-6, CHK-600), N-(4-*tert*-

butylbenzyl)-2-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-7, CHK-715), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-8, CHK-655), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]-2-methylpropionamide(9-9), 1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxic acid(10-5), 1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxic acid(11-7, CHK-530), 1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxic acid(11-8), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-1, CHK-533), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-2, CHK-538), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-pivaloxypropyl]-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-3, CHK-541), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-4, CHK-590), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-5), N-[3-(3,4-dimethylphenyl)propyl]-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-6, CHK-632), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-7, CHK-719), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-8, CHK-659), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophan carboxiamide(12-9, CHK-718).

4. The compound according to claim 1 represented by the following general formula (III), the pharmaceutically acceptable salt or the isomer thereof:



(III)

wherein,

R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring providing that all of R_1 to R_4 are not hydrogen atoms simultaneously;

319

320

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

B is a group selected from the group (I-1) to (I-6) defined in general formula (I) as set forth in claim1;

the asteric mark * indicates a chiral carbon atom.

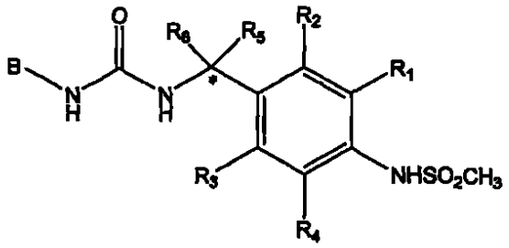
5. The compound according to claim 4 wherein said compound is at least one selected from the group consisting of;

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-1, LJO-328), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-chloro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-2, CHK-992), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-3, CHK-575), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-(methoxycarbonyl)-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-4, YHS-187), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-carboxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(15-5, YHS-209), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(16-5, SU-388), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{(1S)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(16-6, SU-400), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{(1R)-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(17-3, CJU-032), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{(1S)-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(17-6, CJU-039), N-[(2R)-2-benzyl-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-1, MK-229), N-[(2S)-2-benzyl-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-2, MK-202), N-[(2R)-2-benzyl-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1S)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-3, MK-230), N-[(2S)-2-benzyl-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1S)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-4, MK-228), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-5, LJO-388), N-[2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-6, SU-472), N-[(2R)-2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-

(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-7, SU-512), N-[(2S)-2-(3,4-dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{(1R)-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-8), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-9, LJO-401), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1(R)-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-10, MK-296), N-[2(R)-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1(R)-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-11, MK-334), N-[2(S)-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1(R)-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-12, MK-298), N-[2-(3,4-(dimethylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1-[3-fluoro -4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-13, LJO-344), N-[2-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(pivaloyloxy)prophyl]-N`-{1-[3-fluoro -4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(18-14, LJO-366), N-[(2R)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-prophyl]-N`-[(R)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea(19-13, SU-692), N-[(2S)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-prophyl]-N`-[(R)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea(19-14, SU-704), N-[(2R)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-prophyl]-N`-[(S)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea(19-15, SU-720), N-[(2S)-3-phenyl-1-pivaloyloxy-2-prophyl]-N`-[(S)-α-methyl-4-(methylsulfonylamino)benzyl]thiourea(19-16, SU-710), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]prophyl}thiourea(20-12, LJO-399), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-methylprophyl}thiourea(20-13, LJO-402), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl](phenyl)methyl}thiourea(20-14, LJO-403), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)-3-fluorophenyl]-2-phenylethyl}thiourea(20-15, LJO-395), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-methyl-1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(21-7, CHK-593), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-methyl-1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(21-8, CHK-660), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-methyl-1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}thiourea(21-9, CHK-629), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophyl}thiourea(22-7, CHK-579), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophyl}thiourea(22-8), N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-methoxy-4-(methylsulfonylamino)phenyl]cycloprophyl}thiourea(22-9, CHK-631).

6. The compound according to claim 1 represented by the following general formula

(IV), the pharmaceutically acceptable salt or the isomer thereof:



(IV)

wherein,

R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring;

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

B is a group selected from the group (I-1) to (I-6) defined in general formula (I) as set forth in claim1;

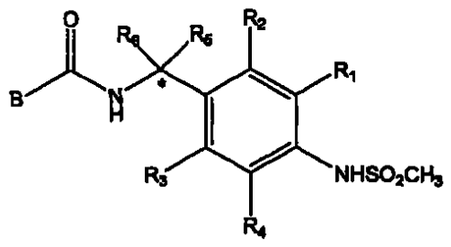
the asteric mark * indicates a chiral carbon atom.

7. The compound according to claim 6 wherein said compound is at least one selected from the group consisting of;

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}urea (23-1, MK-82),

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-N`-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}urea (23-2, MK-205).

8. The compound according to claim 1 represented by the following general formula (V), the pharmaceutically acceptable salt or the isomer thereof:



(V)

wherein,

R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring;

R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon, providing that both of R_5 and R_6 are not hydrogen atom simultaneously;

B is a group selected from the group (I-1) to (I-6) defined in general formula (I) as set forth in claim1;

the asteric mark * indicates a chiral carbon atom.

9. The compound according to claim 8 wherein said compound is at least one selected from the group consisting of;

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)acetamide (24-1, KMJ-586),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)prophanamide (24-2, KMJ-552),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-prophenamide (24-3, KMJ-570),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)prophanamide (24-4, CHK-602),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)-2-prophenamide (24-5, CHK-651),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-chlorophenyl)prophenamide (24-6, KMJ-534),

323

324

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(4-chlorophenyl) -2-prophenamide (24-7, KMJ-558),

N-{1-[3-fluoro-4-(methylsulfonylamino)phenyl]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)buthanamide (24-8, CHK-647).

10. The compound according to any one of claims 1, 2, 4, 6 and 8 wherein said R_1 to R_4 is independently at least one selected from a hydrogen, halogen atom, cyano group, nitro group, lower alkyl amine, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, carboxylic acid, hydroxamic acid, alkyl ester group having 1 to 6 carbon atoms, alkyl amide group having 1 to 6 carbon atoms, benzylamide group, five or six- member heterocyclic ring.

11. The compound according to any one of claims 1, 2, 4, 6 and 8 wherein said R_5 and R_6 is independently at least one selected from a hydrogen, hydroxyl group, amino group, straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms and phenyl or benzyl group optionally substituted with at least one selected from halogen atom, amine group and alkyl group having 1 to 6 carbon.

12. A pharmaceutical composition comprising the compound of general formula (I) as set forth in claim1 as an active ingredient in amount effective amount for an antagonist of vanilloid receptor together with pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

13. The pharmaceutical composition according to claim 12 wherein said pain disease is at least one selected from the group consisting of pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, post-operative pain, migraine, arthralgia, neuropathies, nerve injury, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, irritable bowel syndrome, a respiratory disorder such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, fervescence, coughing, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease caused by the vanilloid receptor antagonistic activity.

14. A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of claims 1, 2, 4, 6 and 8 as an active ingredient in amount effective for analgesic and anti-inflammation together with pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

324
325

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below
dgt040702		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/KR2004/001641	02 JULY 2004 (02.07.2004)	02 JULY 2003 (02.07.2003)

Applicant

DIGITALBIOTECH CO., LTD. et al

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 2 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 No. II)
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. 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 regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      ☐ as suggested by the applicant.
      ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
      ☐ because this figure better characterizes the invention.
   b. ☐ none of the figure is to be published with the abstract.

325
326

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/KR2004/001641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07C 311/08

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)
IPC7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Patents and applications for inventions since 1975

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA: structure searched based on formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/16318 A1(PACIFIC CORPORATION) February 2002 see the claim 1 and example 198	1-14
X	WO02/16319 A1(PACIFIC CORPORATION) February 2002 see the claims	1-14
X	Yun Wang et al., 'High affinity antagonists of the vanilloid receptor', Molecular Pharmacology, 2002, 62(4), 947-956	1-14
P, X	Jeewoo Lee et al , 'N-(3-Acyloxy-2-benzylpropyl)-N'-[4-(methylsulfonylamino)benzyl]thio urea Analognes: Novel Potent and High Affinity Antagonists and Partial Antagonists of the Vanilloid Receptor', Journal of medicinal chemistry, 3 July 2003, 46(14) 3116-3126	1-14
P, X	Yun Wang et al., 'High affinity partial agonist of the vanilloid receptor', Molecular Pharmacology, August 2002, 64(2), 325-333	1-14

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

* Special categories of cited documents
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents,such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 OCTOBER 2004 (22.10.2004)	**25 OCTOBER 2004 (25.10.2004)**

Name and mailing address of the ISA/KR
Korean Intellectual Property Office
920 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-701,
Republic of Korea
Facsimile No 82-42-472-7140

Authorized officer
LEE, Choong Jae
Telephone No 82-42-481-5536

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

326 327

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/KR2004/001641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07C 311/08

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)
IPC7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Patents and applications for inventions since 1975

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA. structure searched based on formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 02/16318 A1(PACIFIC CORPORATION) February 2002 see the claim 1 and example 198	1-14
X	WO02/16319 A1(PACIFIC CORPORATION) February 2002 see the claims	1-14
X	Yun Wang et al., 'High affinity antagonists of the vanilloid receptor', Molecular Pharmarcology, 2002, 62(4), 947-956	1-14
P, X	Jeewoo Lee et al., 'N-(3-Acyloxy-2-benzylpropyl)-N'-[4-(methylsulfonylamino)benzyl]thio urea Analogues: Novel Potent and High Affinity Antagonists and Partial Antagonists of the Vanilloid Receptor', Journal of medicinal chemistry, 3 July 2003, 46(14) 3116-3126	1-14
P, X	Yun Wang et al., 'High affinity partial agonist of the vanilloid receptor', Molecular Pharmarcology, August 2002, 64(2), 325-333	1-14

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

* Special categories of cited documents
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents,such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 OCTOBER 2004 (22.10.2004)	**25 OCTOBER 2004 (25.10.2004)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office 920 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	LEE, Choong Jae Telephone No 82-42-481-5536

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 327
Radicacion : 06010044 00000000
Fecha (AMD): 2006-02-02 16:10:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comer
SUPERINTENDEN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA
Radicacion : 06010044 00000000 Folios: 32
Fecha (AMD): 2006-02-02 16:10:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(X)
-Descripción de la invención.	( )	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	(X)
COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____

329
328

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	6 10044
	Solicitud internacional	KR2004/001641
	Fecha inicio fase nacional	02/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3821

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad DIGITALBIOTECH CO., LTD. con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

3. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

4. Debe presentar un nuevo petitorio por cuanto: 1. El solicitante, 2. Los inventores, 3. Los números de prioridad, publicación y solicitud internacional. Difieren de los correspondientes citados en la publicación internacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

330

329

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:6 10044

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 MAR. 2006
jramos