



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 06-75/69

54. TÍTULO INHIBIDORES DE QUINASA NOVEDADOSOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07E 2/32 // A61K31/662
A61P29/100

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., Agosto 1-2006

SS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 93-08-06

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invencion ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capitulo I ☐ Capitulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**
Dirección Turnhoutseweg 30 B 2340
Beerse Bélgica
Nacionalidad o Domicilio Beerse Belgica
Lugar de Constitucion Belgica
Teléfono Fax
E mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Numero

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Direccion Cra 11A No 94 76 (Of 305)
Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889
E mail tm patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Número 39 779 452T P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **VER ANEXOS**
Direccion
Nacionalidad o domicilio

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No PCT/US2005/001659 Fecha 18 de enero de 2005
Publicación Internacional No WO 2005/073214 A3 Fecha 11 de agosto de 2005

6 **TITULO (54)** INHIBIDORES DE QUIMASA NOVEDOSOS

7 **Clasificacion Internacional (51)** C07F 9/30 A61K31/662 // A61P29/00

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

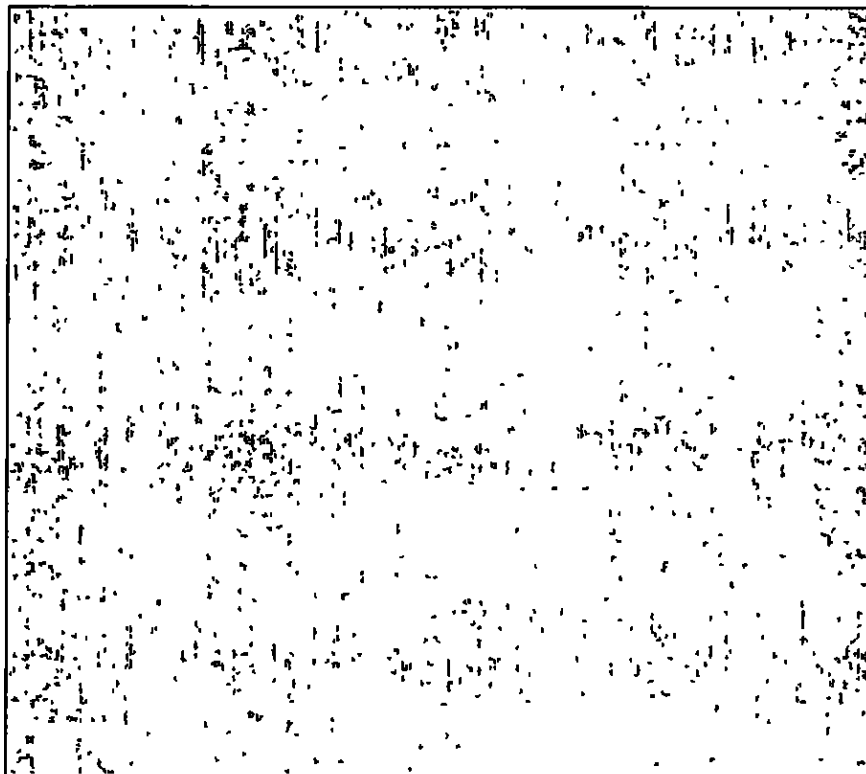
(33) Pais de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
23 de enero de 2004

(31) Numero de Solicitud
60/538,663

9 **Comprobante de pago No** 06 54.666 **Fecha** 18 de julio de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No 17 154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2992/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-075169-00000-0000
Fec. 2006-08-01 14.16 49 Dep 2020 NUECREACIONES,
Tra 11 PATENTEYII
Eve. 378 FASENACIONALJ
Act 411 PRESENTACION - Folio 278

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 54,666
FECHA : JULIO 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vir. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48145880	18/07/2006	8,105,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SCH: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **HAWKINS, Michael, J.**
(318 Heckler Street, Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América);
2.) **GRECO, Michael, N.**
(1634 Clearbrook Road, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
3.) **POWELL, Eugene**
(4801 Woodspring Drive, Pipersville, Pennsylvania 18947, Estados Unidos de América);
4.) **DE GARAVILLA, Lawrence**
(909 Noble Drive, Downingtown, Pennsylvania 19335, Estados Unidos de América);
5.) **MARYANOFF, Bruce, E.**
(4029 Devonshire Drive, Forest Grove, Pennsylvania 18922, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Bélgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada "**INHIBIDORES DE QUIMASA NOVEDOSOS**".

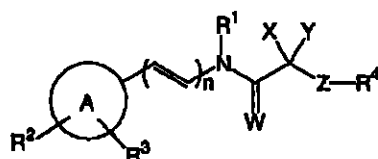
Clase: C07F 9/30


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 22) Fecha de solicitud. (30) Pnondad Estadinense (31) No. Prioridad 60/538,663 32) Fecha 23/01/04 (33) País US		(51) Int Cl C07F 9/30 (71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) HAWKINS, Michael, J. // GRECO, Michael, N. // POWELL, Eugene // DE GARAVILLA, Lawrence // MARYANOFF, Bruce, E. (74) Agente. JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud. Fecha 18/01/05 No de solicitud PCT/US2005/001659		(87) Publicación internacional Fecha Fecha (dd/mm/aa) N° publicación. WO 2005/073214 A3 de 11/08/05	
4) Titulo INHIBIDORES DE QUIMASA NOVEDOSOS.			

Reivindicación(es).

1 - Un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆.



se selecciona del grupo que consiste de anilo, heteroanilo, heterociclilo benzo-fusionado, ciclopropilo cuando n es 0 y uno de R² o R³ es fenilo, y cicloalquilo benzo-fusionado, y el anillo A es opcionalmente sustituido con R² y R³, R² es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, metoxi, alcoxi de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -OCF₃, -NH₂, -NH-alquilo (C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), anilo, heteroanilo, anloxi, heteroanloxi, halógeno, hidroxil, y nitro, además, R² es opcionalmente oxo cuando ring A es heteroanilo o heterociclilo benzo-fusionado, y, en donde cualquier sustituyente que contiene anilo de R² es opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), anilo, heteroanilo, anloxi, heteroanloxi, halógeno, hidroxil y nitro, y, en donde cualquiera de los sustituyentes que contienen alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₂₋₆ de R² son opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de -NR¹¹R¹², anilo, heteroanilo, uno a tres halógenos e hidroxil, en donde R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxil, anilo, -C(=O)-alcoxi de C₁₋₄, o -NR¹⁵R¹⁶, o anilo, R¹⁵ y R¹⁶ son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y anilo, y dichos R¹⁵ y R¹⁶ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo

de cinco a siete miembros, R^3 es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquiltio de C_{1-6} , $-OCF_3$, $-OCH_2$ -alquenilo(C_{2-6}), $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-6}), $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), $-NHC(=O)Cy$, $-N$ (alquilo de C_{1-6}) $C(=O)Cy$, $-(NC(=O))_2NH_2$, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ -cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), $-C(=O)NHCy$, $-C(=O)N$ (alquilo de C_{1-6}) Cy , $-C(=O)Cy$, $-OC(=O)$ alquilo de C_{1-6} , $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)O$ -arilo, $-C(=O)O$ -heteroarilo, $-CO_2H$, ureido, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heteroariloxi y ariloxi, en donde cualquiera de los sustituyentes alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} anteriores de R^3 son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ (cicloalquilo), $-N$ (alquilo de C_{1-6})(cicloalquilo), $-NHCy$, $-N$ (alquilo de C_{1-6}) Cy , arilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , y $-C(=O)Cy$, en donde dichos R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , y arilo, en donde alquilo de C_{1-6} es opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo de C_{1-6}), o $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), y R^{17} y R^{18} , R^{19} y R^{20} , R^{21} y R^{22} , R^{23} y R^{24} y R^{25} y R^{26} se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros, Cy es un heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alquilo de $C_{1-6}-C(=O)$ alquilo de C_{1-6} , $-C$ -alquilo de C_{1-6} , $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-6} , alquilo de $C_{1-6}-C(=O)$ arilo, $-C(=O)$ alquilo(C_{1-6}), $-C(=O)$ alcoxi(C_{1-6}), $-C(=O)$ arilo, $-SO_2$ arilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde la porción arilo de cualquier sustituyente que contiene arilo de Cy es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquiltio de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, NH_2 , NH (de C_{1-6}), y $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), y en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido con arilo, uno a tres átomos de halógeno, o uno a tres sustituyentes oxo, y heterociclilo es opcionalmente espiro-fusionado a dicho Cy , y en donde los sustituyentes alquenilo de C_{1-6} y alquinilo de C_{1-6} de R^3 son opcionalmente sustituidos con arilo o $-C(=O)NR^{27}R^{28}$, en donde dichos R^{27} y R^{28} son independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo de C_{1-6}), o $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), o arilo; y R^{27} y R^{28} se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros, en donde los sustituyentes arilo, heteroarilo, y cicloalquilo de R^3 son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^{14} , en donde R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquiltio de C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-6}), $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo, o nitro, y cualquiera de los sustituyentes que contienen alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} anteriores de R^{14} es opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado de $-NR^{29}R^{30}$, arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos, o hidroxilo, en donde R^{29} y R^{30} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo de C_{1-6}), o $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), o arilo, y R^{29} y R^{30} se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros, n es 0 o 1, W es O o S, X es hidrógeno o alquilo de C_{1-3} , Y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} sustituido con $-OSO_2NH_2$ o hidroxilo, SO_3H , CO_2H , heteroarilo, -

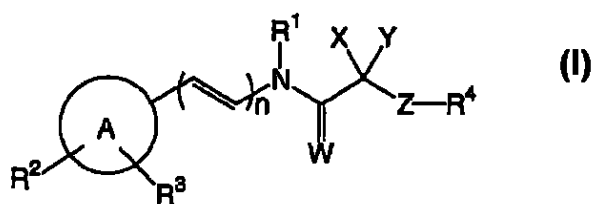
OC(=O)NH₂, y P(=O)OR₅R₆ siempre que cuando Y es CO₂H, A y Z deben ser ambos sistemas de anillo bicíclico, R⁵ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), 1,3-dioxolan-2-ilo, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcoxicarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₆) alquilaminocarbonilo, uno a tres halógenos, o hidroxilo, y anillo opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), anillo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, o nitro, alternativamente, cuando, R⁶ es alcoxi de C₁₋₆, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros; siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₆ sustituido con di-alquilamino(C₁₋₆)-carbonilo cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo, y siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₆ sustituido con alquilcarbonilo de C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo, R⁶ se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, heteroarilo, anillo, e hidroxilo, en donde alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆ son opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcoxi de C₁₋₆, anillo, heterocíclico, heteroarilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), alquilcarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcoxicarbonilo de C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), uno a tres átomos de halógeno, e hidroxilo, y cuando R⁶ es alquilo de C₁₋₆, dicho alquilo de C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno adicionales de tal manera que uno a tres átomos de halógeno son opcionalmente cloro y uno a siete de los átomos de halógeno son opcionalmente flúor, en donde los sustituyentes heteroarilo y anillo de R⁶ son opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquilo de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), anillo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, y nitro, Z es un sistema de anillo monocíclico o policíclico de siete a quince miembros seleccionado del grupo que consiste de anillo, heteroarilo, heterocíclico benzo-fusionado, o cicloalquilo benzo-fusionado, opcionalmente sustituido con R⁴, R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆, aril-alquilo(C₁₋₆), aril-alqueno(C₂₋₆), halógeno, -C(=O)Cy, -C(=O)NR³¹R³², anillo, -COO₂H, oxo, y ciano, en donde alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆ son opcionalmente sustituidos con -NR³³R³⁴, anillo, heteroarilo, cicloalquilo, uno a tres átomos de halógeno, o hidroxilo, y anillo y heteroarilo son cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquilo de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), anillo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, y nitro, en donde dichos R³¹, R³², R³³ y R³⁴ son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y anillo, en donde alquilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo, anillo, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), o-N-dialquilo(C₁₋₆), y R³¹ con R³² y R³³ con R³⁴ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto de la fórmula

(I)

5



(I)

métodos para preparar estos compuestos, composiciones, intermediarios y
10 derivados de los mismos, y métodos para tratar trastornos inflamatorios y
mediados por serina proteasa.

15

JJ

20 PRD2054

INHIBIDORES DE QUIMASA NOVEDOSOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos
novedosos, métodos para preparar compuestos, composiciones,
intermediarios y derivados de los mismos y métodos para tratar trastornos
inflamatorios mediados por serina proteasa. Muy particularmente, los
compuestos de la presente invención son inhibidores de serina proteasa útiles
10 para tratar trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

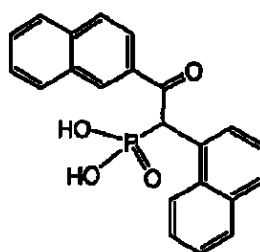
Las serina proteasas representan una amplia clase de enzimas
15 proteolíticas que están implicadas en procesos fisiológicos tales como la
coagulación de la sangre, activación de complemento, fagocitosis y recambio
de tejido celular dañado La quimasa humana (EC.3.4.21.39) es una serina
proteasa seguida por la quimotripsina monomérica (PM = 30 kDa) localizada
principalmente en gránulos secretorios de células cebadas. Se piensa que la
20 quimasa tiene una variedad de funciones, incluyendo degradación de
proteínas de matriz extracelulares, digestión de angiotensina I a angiotensina
II (excepto en la rata), y la activación de proteasas de matriz y citocinas.
Endógenamente, la quimasa es regulada por las serpinas α 1-

antiquimiotripsina y α 1-proteinasa

Aunque las funciones fisiopatológicas precisas de la quimasa aún han de ser determinados, la quimasa ha de ser implicada en fuga microvascular, acumulación de neutrófilos, estimulación de secreción de moco y la modulación de citocinas. Un inhibidor selectivo de quimasa potente puede ser indicado en enfermedades mediadas por células cebadas tales como asma, inflamación pulmonar y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD, por sus siglas en inglés). Debido a que la quimasa puede desempeñar una función en la generación de angiotensina II cardiaca y de pared vascular, un inhibidor puede tener uso potencial tal como un tratamiento antihipertensivo para lesión de pared vascular e inflamación (aterosclerosis/restenosis), así como hipertrofia cardiaca. Por lo tanto, los inhibidores de molécula pequeña de quimasa probablemente representan agentes terapéuticos útiles

La patente de E.U.A. 5,508,273 de Beers, *et al.* y *Bioorganic & Med. Chem. Lett.*, 1995, 5 (16), 1801-1806 describen compuestos de ácido fosfónico útiles en el tratamiento de enfermedades de desgaste de hueso. En particular, derivados de ácido 1-naftilmetilfosfónico se han descrito como inhibidores de ácido osteoclástico fosfatasa de la fórmula:

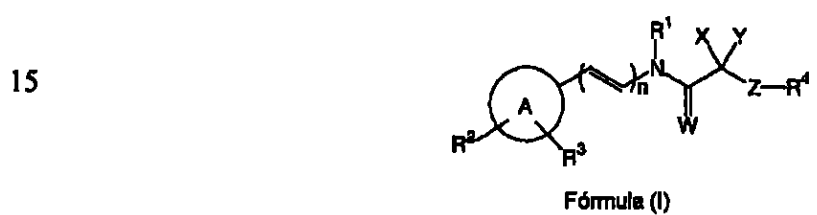
20



Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proveer compuestos de ácido fosfórico y ácido fosfínico que son inhibidores de serina proteasa, en particular, inhibidores de quimasa, útiles para tratar trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasa. Otro objeto de la invención es proveer un procedimiento para preparar compuestos de ácido fosfónico o fosfínico, composiciones, intermediarios y derivados de los mismos. Un objeto adicional de la invención es proveer métodos para tratar trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasa.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto de la fórmula (I)



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄;



se selecciona del grupo que consiste de arilo, heteroarilo,

heterociclilo benzo-fusionado, ciclopropilo cuando n es 0 y uno de R² o R³ es fenilo, y cicloalquilo benzo-fusionado, y el anillo A es opcionalmente sustituido con R² y R³;

R² es de uno a dos sustituyentes independientemente
5 seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, metoxi, alcoxi de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -OCF₃, -NH₂, -NH-alquilo (C₁₋₆), -N-dialquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxí, y nitro; además, R² es opcionalmente oxo cuando el anillo de A es heteroarilo o heterociclilo benzo-fusionado; y, en donde cualquier
10 sustituyente que contiene arilo de R² es opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxí y nitro,

15 y, en donde cualquiera de los sustituyentes que contienen alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₂₋₆ de R² son opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de -NR¹¹R¹², arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos e hidroxí; en donde R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno; alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido
20 con hidroxí, arilo, -C(=O)-alcoxi de C₁₋₄, o -NR¹⁵R¹⁶, o arilo;

R¹⁵ y R¹⁶ son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y arilo, y dichos R¹⁵ y R¹⁶ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para

formar un anillo de cinco a siete miembros;

R^3 es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-8} , alcoxi de C_{1-6} , alquiltio de C_{1-8} , $-OCF_3$, $-OCH_2$ -alquenilo(C_{2-6}),
 5 $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-6}), $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), $-NHC(=O)Cy$, $-N$ (alquilo de C_{1-6})
 $C(=O)Cy$, $-(NC(=O))_2NH_2$, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ -cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), $-C(=O)NHCy$, $-C(=O)N$ (alquilo de $C_{1-6})Cy$, $-C(=O)Cy$, $-OC(=O)$ alquilo de C_{1-6} , $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)O$ -arilo, $-C(=O)O$ -heteroarilo, $-CO_2H$, ureido,
 10 halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heteroariloxi y ariloxi;

en donde cualquiera de los sustituyentes alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6} anteriores de R^3 son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ (cicloalquilo), $-N$ (alquilo de C_{1-6})(cicloalquilo), $-NHCy$, $-N$ (alquilo de $C_{1-6})Cy$, arilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$,
 15 $OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , y $-C(=O)Cy$;

en donde dichos R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , y arilo, en donde alquilo de C_{1-6} es
 20 opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo de C_{1-6}), o $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), y R^{17} y R^{18} , R^{19} y R^{20} , R^{21} y R^{22} , R^{23} y R^{24} y R^{25} y R^{26} se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

Cy es un heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-C(=O) alquilo de C₁₋₆, -C-alquilo de C₁₋₆-C(=O)alcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-C(=O)arilo, -C(=O)alquilo(C₁₋₆), -C(=O)alcoxi(C₁₋₆), -C(=O)arilo, -SO₂arilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde la porción arilo de cualquier sustituyente que contiene arilo de Cy es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, halógeno, hidroxil, NH₂, NH(de C₁₋₆), y -N-dialquilo(C₁₋₆), y en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido con arilo, uno a tres átomos de halógeno, o uno a tres sustituyentes oxo; y heterociclilo es opcionalmente espiro-fusionado a dicho Cy;

y en donde los sustituyentes alqueno de C₁₋₆ y alquino de C₁₋₆ de R³ son opcionalmente sustituidos con arilo o -C(=O)NR²⁷R²⁸, en donde dichos R²⁷ y R²⁸ son independientemente, hidrógeno; alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxil, arilo, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), o -N-dialquilo(C₁₋₆); o arilo, y R²⁷ y R²⁸ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros,

en donde los sustituyentes arilo, heteroarilo, y cicloalquilo de R³ son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R¹⁴;

en donde R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-

dialquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxí, o nitro;
y cualquiera de los sustituyentes que contienen alquilo de C₁₋₆ o
alcoxi de C₁₋₆ anteriores de R¹⁴ es opcionalmente sustituido en un átomo de
carbono terminal con un sustituyente seleccionado de -NR²⁹R³⁰, arilo,
5 heteroarilo, uno a tres átomos de halógeno, o hidroxí; en donde R²⁹ y R³⁰ son
independientemente hidrógeno; alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con
hidroxí, arilo, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), o-N-dicalquilo(C₁₋₆);
o arilo; y R²⁹ y R³⁰ se toman opcionalmente junto con los átomos a los
cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

10 n es 0 o 1;

W es O o S;

X es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃.

Y se selecciona independientemente del grupo que consiste de
alquilo de C₁₋₆ sustituido con -OSO₂NH₂ o hidroxí; SO₃H, CO₂H, heteroarilo, -
15 OC(=O)NH₂, y P(=O)OR₅R₆ siempre que cuando Y es CO₂H, A y Z ambos
deben ser sistemas de anillo bicíclico;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo de
C₁₋₆ opcionalmente sustituido con NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆),
1,3-dioxolan-2-ilo, alquilcarboniloxi de C₁₋₆, alcoxicarboniloxi de C₁₋₆,
20 alquilcarboniltio de C₁₋₆, alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₆),
alquilaminocarbonilo, uno a tres halógenos, o hidroxí; y arilo opcionalmente
sustituido con alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆,
-NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi,

heteroariloxi, halógeno, hidroxilo, o nitro; alternatively, cuando, R^6 es alcoxi de C_{1-8} , R^5 y R^6 se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros, siempre que R^5 sea distinto de alquilo de C_{1-6} sustituido con di-alquilamino(C_{1-6})-carbonilo cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R^6 es OH, y Z- R^4 es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y siempre que R^5 sea distinto de alquilo de C_{1-6} sustituido con alquilcarbonilto de C_{1-6} cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R^6 es CH_3 , y Z- R^4 es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo,

R^6 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} , alcoxi de C_{1-8} , alqueno de C_{2-8} , heteroarilo, arilo, e hidroxilo; en donde alquilo de C_{1-8} , alcoxi de C_{1-8} , y alqueno de C_{2-8} son opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-6} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, NH_2 , -NH-alquilo(C_{1-6}), -N-dialquilo(C_{1-6}), alquilcarboniloxi de C_{1-6} , alquilcarbonilto de C_{1-6} , alcoxycarboniloxi de C_{1-6} , alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), di-alquilaminocarbonilo(C_{1-6}), uno a tres átomos de halógeno, e hidroxilo, y cuando R^6 es alquilo de C_{1-8} , dicho alquilo de C_{1-8} es opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno adicionales de tal manera que uno a tres átomos de halógeno son opcionalmente cloro y uno a siete de los átomos de halógeno son opcionalmente flúor,

en donde los sustituyentes heteroarilo y arilo de R^6 son opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alqueno de C_{2-8} , alquilto de C_{1-6} , $-NH_2$, -NH-alquilo(C_{1-6}), -N-dialquilo(C_{1-6}),

arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxí, y nítro;

Z es un sistema de anillo monocíclico o policíclico de siete a quince miembros seleccionado del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, heterociclilo benzo-fusionado, o cicloalquilo benzo-fusionado, opcionalmente
5 sustituido con R⁴;

R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, aril-alquilo(C₁₋₆), aril-alquenilo(C₂₋₆), halógeno, - C(=O)Cy, -C(=O)NR³¹R³², arilo, -COO₂H, oxo, y ciano; en donde alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₁₋₆ y alcoxi
10 de C₁₋₆ son opcionalmente sustituidos con -NR³³R³⁴, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, uno a tres átomos de halógeno, o hidroxí; y arilo y heteroarilo son cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-sialquilo(C₁₋₆), arilo,
15 heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, uno a tres átomos de halógeno, hidroxí, y nítro;

en donde dicho R³¹, R³², R³³ y R³⁴ son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y arilo, en donde alquilo es opcionalmente sustituido con
20 hidroxí, arilo, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), o-N-dialquilo(C₁₋₆); y R³¹ con R³² y R³³ con R³⁴ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos anteriormente descritos. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha al mezclar cualesquiera de los compuestos
5 anteriormente descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrativo de la invención es un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos anteriormente descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también está dirigida a métodos para
10 producir los presentes compuestos y composiciones farmacéuticas y medicamentos de los mismos.

La presente invención está además dirigida a métodos para tratar o aliviar un trastorno mediado por serina proteasa. En particular, el método de la presente invención está dirigida a tratamiento o alivio de un
15 trastorno mediado por quimasa tal como, pero sin limitarse a, rinitis alérgica, rinitis viral, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, enfisema pulmonar, lesión pulmonar aguda, psoriasis, artritis, lesión por reperfusión, isquemia, hipertensión, infarto de miocardio por hipercardia, daño por insuficiencia cardíaca asociada con infarto de miocardio, hipertrofia
20 cardíaca, arterioesclerosis, saroidosis, estenosis vascular o restenosis (v gr., asociada con lesión vascular, angioplastia, stents vasculares o injertos vasculares), fibrosis pulmonar, fibrosis renal (v.gr., asociada con glomerulonefritis), fibrosis hepática, formación de adherencias post-

quirúrgicas, esclerosis sistémica, cicatrices queloides, artritis reumatoide, pénfigo bullosa, y aterosclerosis. Además, estos compuestos se pueden usar para modular cicatrización de heridas y remodelación (v gr., hipertrofia cardíaca) así como modulación inmune.

5

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra el por ciento de cambio en resistencia de pulmón específica (SRL) desde la línea basal para el compuesto 17 cuando se
10 administra a través de inhalación por aerosol comparado con el control en un modelo de asma inducido por antígeno de *Ascaris suum* espontáneo en ovejas durante un período de 8 horas.

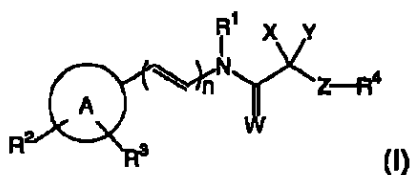
La figura 2 muestra el cambio en la dosis de carbacol acumulativa requerida para incrementar SRL 400% (PC 400) de un valor de
15 línea basal (BSL) medido a 24 horas después de la dosis del compuesto 17 a través del suministro mediante inhalación por aerosol en el modelo del asma inducido por antígeno de *Ascars suum* espontáneo en ovejas comparado con un desafío 24 horas después de la dosificación con carbacol (post-antígeno).

La figura 3 muestra el por ciento de cambio en resistencia de
20 pulmón específica (SRL) desde la línea basal para el compuesto 17 cuando se administra a través de administración oral comparado con el control en un modelo del asma inducido por antígeno de *Ascaris suum* espontáneo en ovejas durante un período de 8 horas.

La figura 4 muestra el cambio en la dosis de carbacol acumulativa requerida para incrementar SR, 400% (PC 400) a partir de un valor de línea basal (BSL) medido a 24 horas después de la dosis del compuesto 17 mediante administración oral en el modelo del asma inducido por antígeno de *Ascaris suum* espontáneo en ovejas comparado con un desafío 24 horas después del desafío después de la dosis con carbacol (post-antígeno).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las modalidades preferidas de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde.



R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} .

Muy preferiblemente, R^1 es hidrógeno.

Modalidades preferidas de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde:

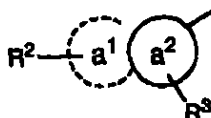


se selecciona del grupo que consiste de arilo, heteroarilo,

heterociclilo benzo-fusionado y cicloalquilo benzo-fusionado opcionalmente sustituido con R^2 y R^3

Preferiblemente, el sistema de anillo A se selecciona del grupo que consiste de heteroarilo, heterociclilo benzo-fusionado, o arilo

5 Preferiblemente, cuando A es un sistema de anillo bicíclico de la fórmula



10 en donde la porción a^1 de dicha a^1a^2 es opcionalmente sustituido con R^2 ; y la porción a^2 es opcionalmente sustituido con R^3 .

Preferiblemente a^2 es un anillo aromático.

Preferiblemente, el sistema de anillo A se selecciona del grupo que consiste de naftilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 15 dihidronaftilo, indanilo, tetralinilo y benzodioxolilo cuando n es igual a cero, y A es fenilo, piridin-2-ilo, o piridin-3-ilo cuando n es igual a uno. En modalidades de la presente invención en donde un sistema de anillo bicíclico se usa para A, el anillo a^2 será aromático. Muy preferiblemente, el sistema de anillo A se selecciona del grupo que consiste de naftilo, benzotiazolilo y benzotiofenilo, 20 cuando n es igual a cero, y A se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo, y piridin-3-ilo cuando n es igual a uno

Una modalidad preferida de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) en donde n es igual a uno.

Modalidades preferidas de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde R^2 es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , metoxi, alcoxi de C_{2-6} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-6}), $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, y nitró; en donde el alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{2-6} son opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de $-NR^{11}R^{12}$, arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos, e hidroxilo.

Muy preferiblemente, R^2 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , metoxi, alcoxi de C_{2-4} , hidroxilo, halógeno, y $-NH_2$

Muy preferiblemente aún, R_2 es alquilo de C_{1-4} , halógeno, o $-NH_2$.

Modalidades preferidas de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde R^3 es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alcoxi de C_{1-6} , $-OCH_2(C_{2-6})$ alqueno, NH_2 , NH (alquilo de C_{1-6}), o - N -dialquilo(C_{1-6}), $-NHC(=O)Cy$, $-N$ (alquilo de $C_{1-6})C(=O)Cy$, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ -cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), $-C(=O)NHCy$, $-C(=O)N$ (alquilo de $C_{1-6})Cy$, $-C(=O)Cy$, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, halógeno, hidroxilo, nitró, ciano, arilo y arilo; en donde alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ cicloalquilo, $-N$ cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), $-NHCy$, $-N$ (alquilo de $C_{1-6})Cy$, arilo, heteroarilo,

halógeno, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)$ alcoxi(C_{1-4}), y $-C(=O)Cy$; en donde alquenilo es opcionalmente sustituido en un carbono terminal con arilo y $-C(=O)NR^{27}R^{28}$; y en donde arilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de

5 R^{14} .

Muy preferiblemente, R^3 es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ -cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), halógeno, y arilo; en donde alquilo y

10 alcoxi son opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con uno a tres átomos de flúor, $-NH_2$, $-NHCy$, o $-N$ (alquilo de C_{1-4}) Cy ; y en donde arilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con un grupo independientemente seleccionado de R^{14} .

Muy preferiblemente aún, R^3 es de uno a dos sustituyentes

15 independientemente seleccionados de trifluorometilo, alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, $-NH_2$, $-NHC(=O)Cy$, o halógeno.

Preferiblemente cuando R^3 es $NHC(=O)Cy$ entonces Cy es preferiblemente piperidinilo, y sustituido con un sustituyente seleccionado del

20 grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquilo de $C_{1-4}C(=O)$ alquilo de C_{1-4} , alquilo de $C_{1-4}-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , alquilo de $C_{1-4}-C(=O)$ arilo, $-C(=O)$ alquilo(C_{1-4}), $-C(=O)$ alcoxi(C_{1-4}), $-C(=O)$ arilo, $-SO_2$ arilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; en donde arilo y la porción arilo del alquilo de $C_{1-4}-C(=O)$ arilo, -

C(=O)arilo, y -SO₂-arilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), y -N-dialquilo(C₁₋₄); y en donde heterociclilo es opcionalmente sustituido con

5 arilo, uno a tres átomos de halógeno o un sustituyente oxo

Muy preferiblemente aún, R³ es trifluorometilo, uno a dos átomos de flúor, cloro, metoxi, trifluorometoxi, o NH₂, además, cuando A es naftilo y n es igual a cero, R³ es (4-[[1-(naftalen-2-carbonil)-piperadín-4-carbonil]-amino]-naftalen-2-ilo.

10 Modalidades preferidas de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde X es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃.

Muy preferiblemente, X es hidrógeno

Modalidades preferidas de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde Y se selecciona independientemente

15 de un grupo que consiste de alquilo de C₁₋₃, SO₃H, CO₂H, heteroarilo, -OC(=O)NH₂, y P(=O)OR⁵R⁶; en donde alquilo es sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de -OSO₂NH₂ e hidroxilo.

Muy preferiblemente, Y es independientemente SO₃H o P(=O)OR⁵R⁶.

20 Muy preferiblemente aún, Y es P(=O)OR⁵R⁶.

Modalidades preferidas de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con NH₂, -NH-

alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), alquilcarboniloxi de C₁₋₆, alcoxicarboniloxi de C₁₋₆, alquilcarboniltio de C₁₋₆, alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), uno a tres halógenos, o hidroxilo; y anillo opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆,
 5 alquenilo de C₂₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), anillo, heteroanillo, anillo, heteroanillo, halógeno, hidroxilo, o nitró, alternativamente, cuando R⁶ es alcoxi de C₁₋₆, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros,

siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₆ sustituido con di-
 10 alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluorofenilo, n es 1, R⁶ es OH, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₆ sustituido con alquilo de carboniltio de C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

15 Muy preferiblemente, R⁵ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarboniloxi de C₁₋₆, alcoxicarboniloxi de C₁₋₆, alquilcarboniltio de C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), uno a tres halógenos, o hidroxilo, y anillo; alternativamente, cuando R⁶ es alcoxi de C₁₋₆, R⁵ y R⁶ se toman junto con los
 20 átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 6-7 miembros; siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₃ sustituido con di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y siempre que R⁵ sea

distinto de alquilo de C₁₋₃ sustituido con alquilcarboniltio de C₁₋₄ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo

Muy preferiblemente aún, R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃
5 opcionalmente sustituido con alquilcarboniloxi de C₁₋₆, alcoxi de carboniloxi de C₁₋₆, alquilcarboniltio de C₁₋₆, alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), o di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), y alternativamente, cuando R⁶ es alcoxi de C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 6 miembros, siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de
10 C₁₋₃ sustituido con di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) cuando el sistema de anillo A es 3, 4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₃ sustituido con alquilcarboniltio de C₁₋₈ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo

15 Modalidades preferidas de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, heteroarilo, arilo, e hidroxil; en donde alquilo, alcoxi, y alquenilo son opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con un sustituyente independientemente
20 seleccionado del grupo que consiste de alcoxi de C₁₋₄, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilcarboniloxi de C₁₋₈, alquilcarboniltio de C₁₋₆, alcoxicarboniloxi de C₁₋₈, alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), e hidroxil; y en donde heteroarilo y arilo son opcionalmente sustituidos

con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de arilo, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, y halógeno.

Muy preferiblemente, R⁶ se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, heteroarilo, arilo, e hidroxilo; en donde alquilo es
5 opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado de alcoxi de C₁₋₃, arilo, o hidroxilo; y alcoxi es opcionalmente sustituido en un carbono terminal con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilcarbonilo de C₁₋₆, y di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆); y en donde heteroarilo y arilo son opcionalmente
10 sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de arilo, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, y halógeno.

Muy preferiblemente aún, R⁶ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilmetoxipropilo, fenetilo, benzo[1,3]dioxol-5-il-propilo, hidroxilo, y alcoxi de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo de C₁₋₆,
15 y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

Modalidades preferidas de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde Z es un arilo biccíclico o heteroarilo biccíclico; en donde arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con el grupo R⁴; siempre que cuando Y es CO₂H, A debe ser un biciclo

20 Muy preferiblemente, Z se selecciona del grupo que consiste de indolilo, benzotiofenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo y benzotiazolona
Muy preferiblemente aún, Z se selecciona del grupo que consiste de indolilo, benzotiofenilo, y naftalenilo.

Modalidades de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) en donde R^4 es uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , aril-alquenilo (C_{2-6}), halógeno, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, arilo, $-CO_2H$, oxo, y ciano; en donde alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado de arilo, $-NR^{33}R^{34}$, uno a tres halógenos, o hidroxí; en donde arilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-6}), $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxí, y nitro.

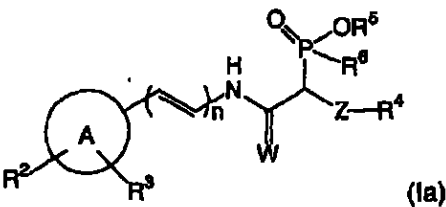
Preferiblemente, R^4 es uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , aril-alquenilo (C_{2-6}), halógeno, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, arilo, $-CO_2H$, oxo, y ciano; en donde alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado de $-NR^{33}R^{34}$, arilo, uno a tres átomos de halógeno, o hidroxí; en donde arilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , arilo, halógeno, hidroxí y nitro.

Muy preferiblemente, R^4 es uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{1-6} , aril-alquenilo (C_{2-6}), halógeno, y $-C(=O)Cy$, en donde arilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno y alcoxi de C_{1-4} .

Muy preferiblemente aún, R⁴ es de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo, metilo, fenil-alquenilo(C₂₋₈), y -C(=O)(2-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonilo)).

Modalidades de los ácidos fosfónico y fosfinico de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la fórmula (Ia) en donde los sustituyentes son como se definió anteriormente (incluyendo las sustituciones preferidas previamente listadas en cualquier combinación). Ejemplos de modalidades de la presente invención se muestran en el cuadro I.

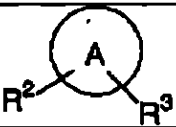
10



CUADRO I

15

20

Comp		R ⁵	R ⁶	n	W	Z-R ⁴
1	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
2	3,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
3	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
4	4-fluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
5	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Me- tenzotiofen-2-ilo
6	3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
7	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo

5	8	4-[[1-(naftalen-2-ilcarbonil)-piperadin-4-ilcarbonil]-amino}naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	9	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	10	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-F-benzotiofen-3-ilo
	11	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-F-N-metil-indol-3-ilo
	12	4-amino-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	13	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Br-N-metil-indol-3-ilo
	14	Fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	15	3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	16	3,4-trifluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	17	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	18	Fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	19	4-fluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	20	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	21	2-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	22	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	N-metil-indol-3-ilo
20	23	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Br-benzotiofen-3-ilo
	24	4-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	25	piridin-3-ilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	26	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	benzotiofen-3-ilo
	27	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	N-(3-fenil-alil)-indol-3-ilo
	28	naftalen-2-ilo	H	CH ₂ CH ₃	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	29	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₂ CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	30	benzotiazol-6-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	31	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo

5	32	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
	33	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	naftalen-1-ilo
	34	naftalen-2-ilo	H	3-metoksi-propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	35	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-(4-(4-metoksifenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
	36	naftalen-2-ilo	H	fenetilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	37	fenilo	H	OH	1	O	naftalen-1-ilo
	38	4-metoksi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	39	naftalen-2-ilo	H	3-(benzo [1,3]dioxol-5-il)-propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	40	naftalen-2-ilo	H	3-(naftilen-1-il) propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	41	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-(4-(benciloxicarbonil)-piperazin-1-ilcarbonil)--benzotiofen-3-ilo
15	42	4-metil-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
	43	naftalen-2-ilo	H	3-(4-hidroxi-fenil)propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	44	3-((N-benzoil-pipendin-4-ilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	45	naftalen-2-ilo	H	OH	0	S	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	46	3-[(1-fenil)-ciclohex-1-enil-N-metil-aminocarbonil]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
20	47	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-((4-F-fenil)-pipendin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
	48	naftalen-2-ilo	H	(3-fenil) propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	49	3,4-dimetoxi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	51	naftalen-2-ilo	H	(4-fenil) butilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	52	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	6-Cl-N-metil-indol-3-ilo
	53	naftalen-2-ilo	H	3-(4-metoxi-fenil) propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	54	3-[4-((3-fenil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	55	benzotiofen-5-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	56	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-carboxi-N-Me-indol-3-ilo
	57	quinolin-3-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	58	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	7-Cl-N-metil-indol-3-ilo
	59	benzo[b]tiofen-6-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
15	60	3-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazol-1-il)-piperidin-1-ilcarbonil]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	61	4-bifenilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	62	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	N-ciclopropil metil-indol-3-ilo
	63	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	4-Cl-N-metil-indol-3-ilo
	64	benzotiofen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
20	65	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-ciano-N-metil-indol-3-ilo
	66	4-hidroxi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	67	(6-Br)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	68	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	Indol-3-ilo
	69	2-amino-benzotiazol-6-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	70	3-(ciclohexil-amino)metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo

5	71	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Ph-benzotiofen-3-ilo
	72	3-(<i>N</i> -bencil-amino-carboniloximetil) naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	73	3-(pindin-4-il-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	74	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-metoksi- <i>N</i> -metil-indol-3-ilo
	75	3-(metoxicarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	76	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	6-Br-benzotiofen-3-ilo
	77	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	<i>N</i> -isopropil-indol-3-ilo
	78	4-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	79	quinolin-6-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	81	4-trifluorometil-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	82	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	<i>N</i> -fenil-indol-3-ilo
	83	4-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-pipendin-1-ilcarbonil)-naftalen-1-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	85	indanilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	86	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ilo
	87	((3-fenil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
20	89	naftalen-2-ilo	H	Ph	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	90	((3-metil)-ciclohexilamino) metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	91	3-(ciclopentil- <i>N</i> -metilamino-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo

5	92	3-((5-metoksi-carbonil)amino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	93	3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazol-1-il)-pipendin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	94	3-(fenilamino-carboniloksi)metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	95	3-(fenilamino-carbonil)metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	96	quinolin-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	97	3-((4-fenoksi-fenil)-amino-carboniloximetil) naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	98	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-(4-F-fenil)-N-metil-indol-3-ilo
	99	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	4-Br-benzotiofen-3-ilo
15	100	3-[(4-benzotriazol-1-il-pipendin-1-il-carbonil)]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	101	3-(4-fenil)-pipendin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	102	3-((naftalen-2-il-carbonil)-pipendin-4-il-metilamino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
20	103	3-((3-bencensulfonil)-pirrolidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo

5	104	3-(<i>N</i> -[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4 5]-decano-8-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	105	3-(naftalen-2-ilaminocarbonilo xi-metil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	106	2-fluorenilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	107	3-(bencilamino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	108	(3-OH)naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	109	3-(<i>N</i> -bencil-3-acrilamida)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	110	3-((5-fenil)-pentilamino)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	111	3-(<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	112	3-[(5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-5-il)-propil]-metil-amino-metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
15	113	3-(4-(benzotiazol-2-il-piperidin-1-ilcarbonil))-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	114	1-(2-oxo-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoxi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	115	3-[(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	116	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	1-Me-1H-pirrol[2,3-b]piridina
20							

5	117	3-((4-OH-ciclohexilamino)-metil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	118	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-carboxi-benzotiofen-3-ilo
	119	3-(bencil-aminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	121	3-(3-fenil-aliloxi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	122	3-(benciloxi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	123	3-(metoxi-carbonil-metoxi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	124	3-(ciclopentil-amino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	125	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	
	126	3-(fenetil-metil-aminometil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	127	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-(bencilamino-carbonil)-benzotiofen-3-ilo
15	128	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	N-fenil-indol-4-ilo
	129	indol-5-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	130	3-(3-fenil-propilcarbamoil)-metoxi-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	131	3-(2-fenil-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	132	3-amino-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
20	133	3-((5-hidroxi-pentilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	134	1-(metoxi-carbonil-metoxi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	135	benzo[1,3]-dioxolilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo

5	137	isoquinolin-3-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	138	3-fenoxi-fenilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	139	3-(isopropiloxi-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	140	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	benzotiofen-2-ilo
	141	3-[[1-(naftalen-2-ilcarbonil)-piperidin-4-ilcarbonil]-amino-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	142	3-(bencilmetil-aminometil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	143	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	6-(4-butilfenil)-benzotiofen-3-ilo
	144	trans 2-fenil-cicloprop-1-ilo	H	CH ₃	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	145	2-metoxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	146	benzofuran-2-ilo	H	CH ₃	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	147	2-nitro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	148	2-metil-carboniloxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	149	2-hidroxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	150	piridin-2-ilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	151	2-amino-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	152	3-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	153	3-trifluorometoxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	154	3-metoxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	155	2-metil-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	156	2,6-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	157	4-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	158	2-ureido-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	159	2-(NHC(=O)) ₂ NH ₂ -	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	160	2-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	161	3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	162	3,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	163	2,3-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	164	2-bromo-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	165	2,3-dimetoxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	166	3-nitro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	167	3-bromo-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	168	3,5-dimetoxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	169	2,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	170	3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	171	2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	172	3-amino-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	173	fenilo	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-		1	O	naftalen-1-ilo
	174	fenilo	3-metoxi-prop-1-ilo	OH	1	O	naftalen-1-ilo
15	175	fenilo	3-metoxi-prop-1-ilo	3-metoxi-prop-1-il-oxi	1	O	naftalen-1-ilo
	176	fenilo	2-(1,3-dioxolan-2-il)-et-1-ilo	OH	1	O	naftalen-1-ilo
	177	fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	O	naftalen-1-ilo
	178	fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	naftalen-1-ilo
	179	fenilo	(2-dimetil-amino)-et-1-ilo	2-dimetil-amino-etoxi	1	O	naftalen-1-ilo
20	180	fenilo	-CH ₂ C(=O)Net ₂	-OCH ₂ C(=O)Net ₂	1	O	naftalen-1-ilo
	181	fenilo	-(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	-O(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	1	O	naftalen-1-ilo
	182	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	183	3,4-difluoro-fenilo	(2-dimetil-amino)-et-1-ilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	184	3,4-difluoro-fenilo	(2-amino)-et-1-ilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	185	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)Net ₂	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	186	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	187	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	188	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)Net ₂	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	189	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	190	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)metilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	191	3,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	192	2-metoksi-fenilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	193	piridin-2-ilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	194	3-trifluorometoksi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	195	3-metoksi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	196	2,6-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	197	2,6-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	198	2-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	199	3-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	200	2,3-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	201	2-bromo-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	202	2,3-dimetoksi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	203	3-nitro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	204	3-bromo-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	205	3,5-dimetoksi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	206	2,5-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	207	3,5-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	208	2,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	209	3-amino-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	210	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	211	pindin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	212	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	213	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	214	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	215	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	216	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	217	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	218	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	219	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	220	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	221	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	222	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	223	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	224	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	225	3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	226	2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	227	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	228	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	229	pindin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	230	3-trifluorometoxi- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	231	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	232	2,6-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	233	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
10	234	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	235	3,5-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	236	2,3-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	237	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	238	2,3-dimetoxi- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
15	239	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	240	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	241	3,5-dimetoxi- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	242	2,5-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	243	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
20	244	2,4-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo

5	245	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O ⁺	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	246	2-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	247	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	248	3-trifluorometoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	249	3-metoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	250	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	251	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	252	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	253	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	254	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	255	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	256	2,3-dimetoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	257	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	258	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	259	3,5-dimetoksi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	260	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	261	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	262	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	263	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	264	2-metoksi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	265	piridin-2-ilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	266	3-trifluorometoksi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	267	3-metoksi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	268	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	269	2-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	270	3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	271	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	272	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	273	2-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	274	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	275	3-nitro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	276	3-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	277	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	278	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	279	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	280	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	281	3-amino-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	282	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	283	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	284	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	285	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	286	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	287	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	288	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	289	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	290	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	291	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	292	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	293	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	294	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	295	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	296	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	297	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	298	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	299	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	300	3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	301	2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	302	4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	303	2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	304	3,5-dibromo-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	305	3-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	306	2-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	307	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	308	3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	309	2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	310	4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	311	2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	312	3,5-dibromo-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	313	3-ciano-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	314	2-ciano-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	315	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5

10

15

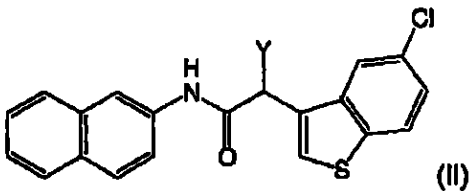
20

316	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
317	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
318	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
319	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
320	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
321	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
322	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
323	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
324	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
325	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
326	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
327	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
328	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
329	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
330	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
331	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
332	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
333	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
334	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	335	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	336	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	337	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	338	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	339	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	340	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	341	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	342	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	343	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	344	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	345	3-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	346	2-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	347	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	348	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	349	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	350	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	351	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	352	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	353	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	354	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	355	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la fórmula (II) mostrados en el cuadro II:

5



CUADRO 2

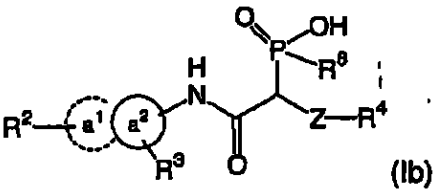
10

Comp.	Y
50	-SO ₃ H
80	-OC(=O)NH ₂
84	-CO ₂ H
88	
120	-CH ₂ OSO ₂ NH ₂
136	-CH ₂ OH

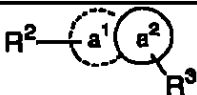
15

Modalidades preferidas de los ácidos fosfónicos y fosfinicos de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la fórmula (Ib) en donde los sustituyentes son como se definió antes (incluyendo cualesquiera combinaciones de las modalidades preferidas). Ejemplos de algunas de estas modalidades se muestran en el cuadro III:

20



CUADRO III

Comp.		R ⁶	Z-R ⁴
1	naftalen-2-ilo	CH ₃	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
3	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
5	naftalen-2-ilo	OH	5-Me-benzotiofen-2-ilo
8	4-[[1-(naftalen-2-carbonil)-piperidin-4-ilcarbonil]-amino]-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
9	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	naftalen-2-ilo	OH	5-F-benzotiofen-3-ilo
11	naftalen-2-ilo	OH	5-F-N-metil-indol-3-ilo
13	naftalen-2-ilo	OH	5-Br-N-metil-indol-3-ilo
20	naftalen-2-ilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
22	naftalen-2-ilo	H	N-metil-indol-3-ilo
23	naftalen-2-ilo	H	5-Br-benzotiofen-3-ilo
26	naftalen-2-ilo	OH	benzotiofen-3-ilo
27	naftalen-2-ilo	OH	N-(3-fenil-alil)-indol-3-ilo
28	naftalen-2-ilo	CH ₂ CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
30	benzotiazol-6-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
31	naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
32	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-(4-fenil-piperidin-1-carbonil)-benzotiofen-3-ilo
33	naftalen-2-ilo	CH ₃	Naftalen-1-ilo
34	naftalen-2-ilo	3-metoxi-propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
35	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-(4-(4-metoxifenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
36	naftalen-2-ilo	fenetilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
39	naftalen-2-ilo	3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
40	naftalen-2-ilo	3-naftalen-1-il)-propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	41	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-(4-benciloxicarbonil)-piperazin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
	43	naftalen-2-ilo	3-(4-hidroxi-fenil)-propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	44	3-((benzoil-piperidin-4-il-amino)-metil)-naftalen-2-ilo	OH	Naftalen-1-ilo
	45	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	46	3-[(1-fenil)-ciclohex-1-enil-4-N-metilamino-carbonil)]-naftalen-2-ilo	OH	Naftalen-1-ilo
10	47	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-((4-F-fenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
	48	naftalen-2-ilo	(3-fenil)-propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	51	naftalen-2-ilo	(4-fenil)butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	52	naftalen-2-ilo	OH	6-Cl-N-metil-indol-3-ilo
	53	naftalen-2-ilo	3-(4-metoksi-fenil)-propilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	54	3-[4-((3-fenetil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)]-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	55	benzotiofen-5-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	56	naftalen-2-ilo	OH	5-carboxi-N-Me-indol-3-ilo
	57	quinolin-3-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	58	naftalen-2-ilo	OH	7-Cl-N-metil-indol-3-ilo
20	59	benzo[b]tiofen-6-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	60	3-[4-(6-Cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-ilcarbonil]-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	61	p-bifenilo	OH	naftalen-1-ilo
	62	naftalen-2-ilo	OH	N-ciclopropilmetil-indol-3-ilo
	63	naftalen-2-ilo	OH	4-Cl-N-metil-indol-3-ilo
	64	benzotiofen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	65	naftalen-2-ilo	OH	5-ciano-N-metil-indol-3-ilo
	67	(6-Br)-naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	68	naftalen-2-ilo	OH	Indol-3-ilo

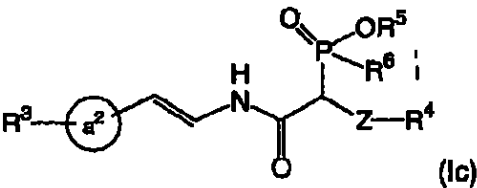
5	69	2-amino-benzotiazol-6-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	70	3-(ciclohexilamino)metil-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	71	naftalen-2-ilo	OH	5-Ph-bezotiofen-3-ilo
	72	3-(N-bencil-aminocarboniloximetil)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	73	3-(piridin-4-il-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
10	74	naftalen-2-ilo	OH	5-metoksi-N-metil-indol-3-ilo
	75	3-(metoxicarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	76	naftalen-2-ilo	OH	6-Br-benzotiofen-3-ilo
	77	naftalen-2-ilo	OH	N-isopropil-indol-3-ilo
	79	quinolin-6-ilo	OH	Naftalen-1-ilo
15	82	naftalen-2-ilo	OH	N-fenil-indol-3-ilo
	83	(4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	85	Indanilo	OH	naftalen-1-ilo
	86	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ilo
	87	((3-fenil)pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
20	89	naftalen-2-ilo	Ph	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	90	((3-metil)-ciclohexil-amino)metil-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	91	3-(ciclopentil-N-metilamino-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	92	3-((éster metílico de ácido hexanoico)aminometil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	93	3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-ilcarboil)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
20	94	3-(fenil-aminocarboniloxi)-metil-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	95	3-(fenil-aminocarbonil)-metil-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	96	quinolin-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	97	3-((4-fenoxi-fenil)-aminocarboniloximetil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo

5	98	naftalen-2-ilo	OH	5-(4-F-fenil)-N-metil-indol-3-ilo
	99	naftalen-1-ilo	OH	4-Br-benzotiofen-3-ilo
	100	3-[(4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-ilcarbonil)]naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	101	3-(4-fenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	102	3-((naftalen-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetilamino-metil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
10	103	3-((3-bencensulfonil)-pirrolidin-1-ilcarboil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	104	3-(N-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	105	3-(naftalen-2-ilaminocarboniloxi-metil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	106	2-fluorenilo	OH	naftalen-1-ilo
	107	3-(bencilzminometil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
15	108	(3-OH)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	109	3-(N-bencil-3-acrilamida)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	110	3-((5-fenil)pentilamino)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	111	3-(N-bencil-N-metil-amno-carbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	112	3-[(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-propil]-metil-amino-metil-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
20	113	3-(4-(benzotiazol-2-il-piperidin-1-carbonil))-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	114	1-(2-oxo-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoxi)-naftalen-2-ilo	Oh	naftalen-1-ilo
	115	3-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-N-metil-aminocarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	116	naftalen-2-ilo	OH	1-Me-1H-pirrol[2,3-b]piridina

5	117	3-((4-OH-ciclohexilamino)-metil)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	118	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-carboxi-benzotiofen-3-ilo
	119	3-(bencilaminocarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	121	3-(3-fenil-aliloxi)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	122	3-(benciloxi)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
10	123	3-(metoxicarbonil-metoxi)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	124	3-(ciclopentilamino-metil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	125	naftalen-2-ilo	OH	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
	126	3-(fenetil-metilamino-metil)naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	127	naftalen-2-ilo	CH ₃	2-(bencilaminocarbonil)-benzotiofen-3-ilo
15	128	naftalen-2-ilo	OH	N-fenil-indol-4-ilo
	129	indol-5-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	130	3-(3-fenil-propilcarbamoil)-metoxi)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	131	3-(2-fenil-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	132	3-amino-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
20	133	3-((5-hidroxipentilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	134	1-(1-oxi-éster metílico de ácido acético)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	135	benzo[1,3]dioxolilo	OH	naftalen-1-ilo
	137	isoquinolin-3-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	138	3-fenoxi-fenilo	OH	naftalen-1-ilo
	139	3-(isopropiloxicarbonil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	140	naftalen-2-ilo	OH	Benzotiofen-2-ilo
	141	3-[[1-(naftalen-2-ilcarbonil)-piperidin-4-ilcarbonil]-amino]-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	142	3-(bencilmetilaminometil)-naftalen-2-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	143	naftalen-2-ilo	OH	6-(4-butilfenil)-benzotiofen-3-ilo
	146	benzofuran-2-ilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

Modalidades preferidas de los ácidos fosfónico y fosfinico de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la fórmula (Ic) mostrada en el cuadro IV:

5



CUADRO IV

10

Comp.		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
2	3,4-difluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
4	4-fluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
6	3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
7	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
12	4-amino-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
14	fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
16	3,4-trifluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
17	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
18	fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
19	4-fluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

15

20

5	21	2-fluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	24	4-fluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	25	piridin-3-ilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	29	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₂ CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	37	fenilo	H	OH	naftalen-1-ilo
10	38	4-metoxi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	42	4-metil-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
	49	3,4-dimetoxi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	66	4-hidroxi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	78	4-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	81	4-trifluorometil-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	145	2-metoxi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	146	benzofuran-2-ilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	147	2-nitro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	148	2-metil-carboniloxi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	149	2-hidroxi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	150	piridin-2-ilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	151	2-amino-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	152	3-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	153	3-trifluorometoxi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	154	3-metoxi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	155	2-metil-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	156	2,6-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	157	4-ciano-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	158	2-ureido-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	159	2-(NHC(=O)) ₂ NH ₂ -	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	160	2-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	161	3-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	162	3,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	163	2,3-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	164	2-bromo-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	165	2,3-dimetoxi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	166	3-nitro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	167	3-bromo-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	168	3,5-dimetoxi-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	169	2,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	170	3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	171	2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	172	3-amino-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	173	fenilo	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-		naftalen-1-ilo
	174	fenilo	3-metoxi-prop-1-ilo	OH	naftalen-1-ilo
	175	fenilo	3-metoxi-prop-1-ilo	3-metoxi-prop-1-il-oxi	naftalen-1-ilo
	176	fenilo	2-(1,3-dioxolan-2-il)-et-1-ilo	OH	naftalen-1-ilo

5

10

15

20

177	fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	naftalen-1-ilo
178	fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		naftalen-1-ilo
179	fenilo	(2-dimetil-amino)-et-1-ilo	2-dimetil-amino-etoxi	naftalen-1-ilo
180	fenilo	-CH ₂ C(=O)N _{et} ₂	-OCH ₂ C(=O)N _{et} ₂	naftalen-1-ilo
181	fenilo	-(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	-O(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	naftalen-1-ilo
182	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
183	3,4-difluoro-fenilo	(2-dimetil-amino)-et-1-ilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
184	3,4-difluoro-fenilo	(2-amino)-et-1-ilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
185	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)N _{et} ₂	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
186	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
187	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
188	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)N _{et} ₂	-OCH ₂ C(=O)N _{et} ₂	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
189	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
190	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)metilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
191	3,4-difluoro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
192	2-metoksi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
193	piridin-2-ilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
194	3-trifluorometoksi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
195	3-metoksi-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5
10
15
20

5	218	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	219	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	220	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	221	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	222	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	223	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	224	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	225	3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	226	2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	227	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	228	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	229	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	230	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	231	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	232	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	233	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	234	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	235	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	236	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	237	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	238	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	239	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	240	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
10	241	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	242	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	243	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	244	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
15	245	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	246	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	247	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
20	248	3-trifluorometoxi- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	249	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	250	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	251	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	252	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo

5	253	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	254	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	255	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	256	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	257	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	258	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	259	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	260	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	261	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	262	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	263	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	264	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	265	piridin-2-ilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	266	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	267	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	268	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	269	2-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	270	3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	271	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	272	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	273	2-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	274	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	275	3-nitro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	276	3-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	277	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	278	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	279	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	280	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	281	3-amino-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	282	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	283	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	284	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	285	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	286	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	287	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	288	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	289	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	290	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	291	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	292	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	293	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	294	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	295	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	296	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH 5-Cl-benzotiofen-3-ilo

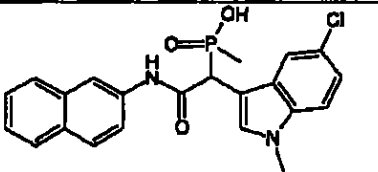
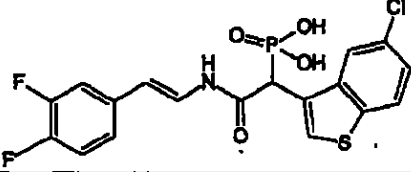
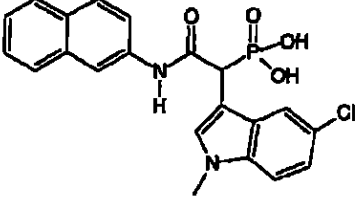
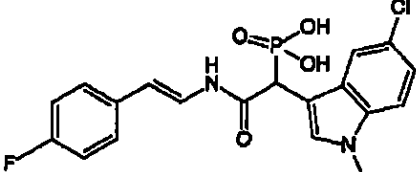
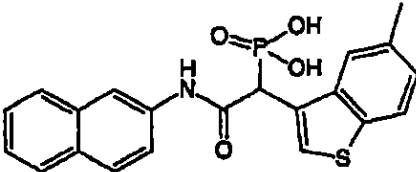
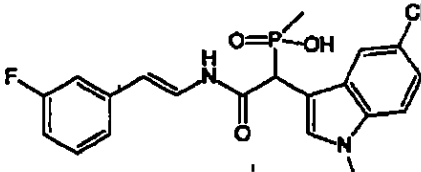
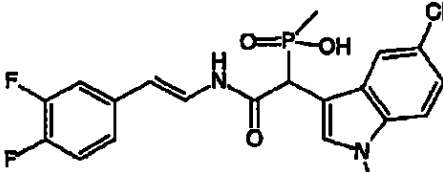
5	297	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	298	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	299	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	300	3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	301	2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	302	4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	303	2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	304	3,5-dibromo-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	305	3-ciano-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	306	2-ciano-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	307	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	308	3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	309	2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	310	4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	311	2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	312	3,5-dibromo-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	313	3-ciano-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	314	2-ciano-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	315	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	316	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	317	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	318	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	319	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	320	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	321	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	322	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	323	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	324	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	325	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	326	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	327	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	328	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	329	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	330	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	331	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	332	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	333	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	334	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	335	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	336	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	337	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	338	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	339	3-fluoro-5- trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	340	3-fluoro-5-cloro- fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	341	2-fluoro-3-cloro- fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	342	4-fluoro-3-cloro- fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	343	2-fluoro-5-cloro- fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	344	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	345	3-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	346	2-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3- ilo
10	347	3-fluoro-5- trifluorometil-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	348	3-fluoro-5-cloro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	349	2-fluoro-3-cloro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	350	4-fluoro-3-cloro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	351	2-fluoro-5-cloro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	352	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	353	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	354	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	355	3-fluoro-5- trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
20					

Una modalidad preferida de la presente invención incluye compuestos representativos presentados en el cuadro V.

CUADRO 5

Comp.	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

5

10

15

20

5

10

15

20

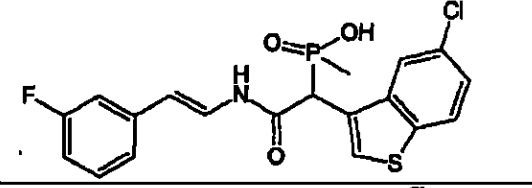
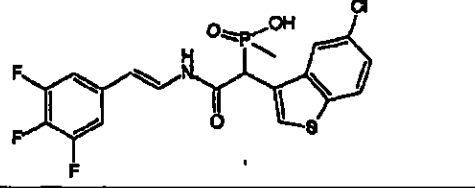
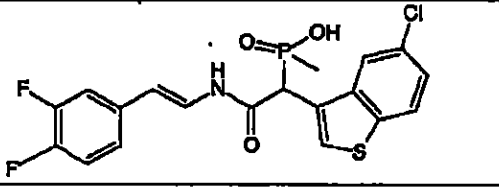
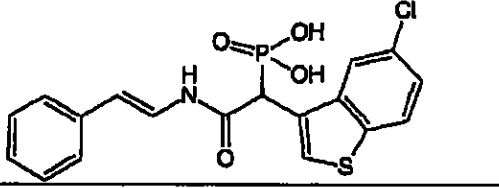
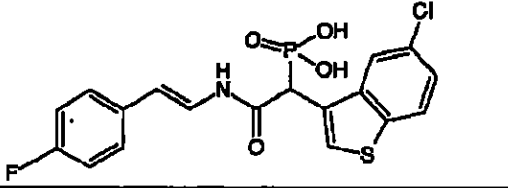
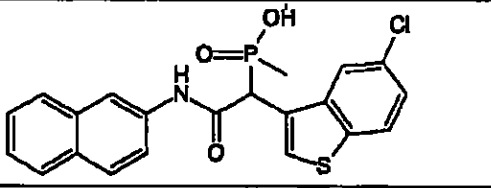
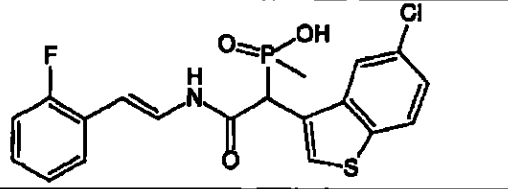
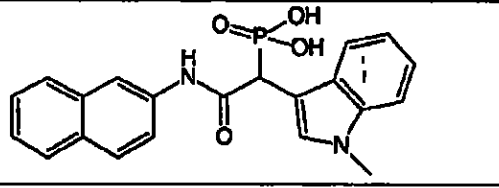
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

5

10

15

20

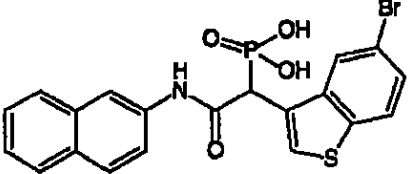
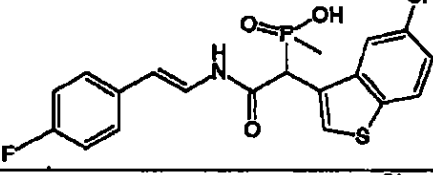
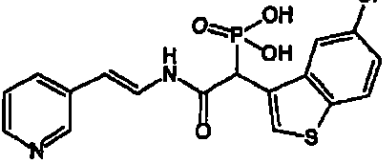
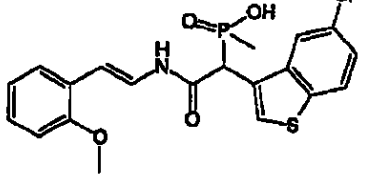
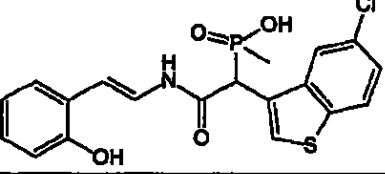
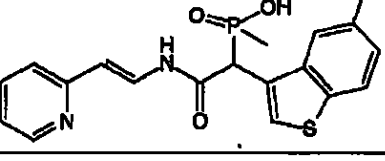
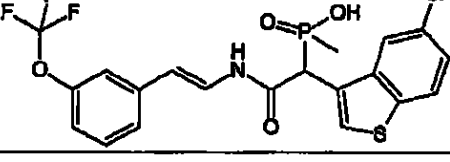
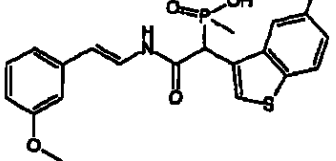
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

5

10

15

20

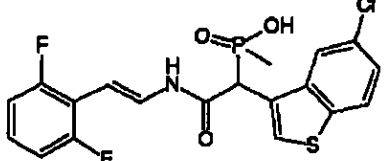
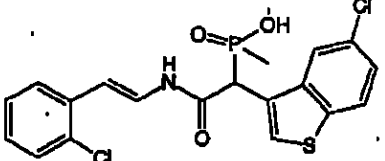
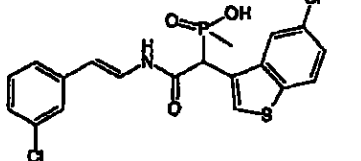
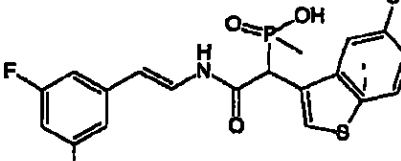
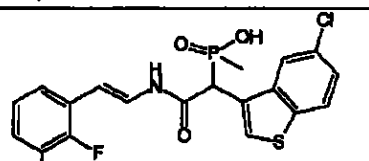
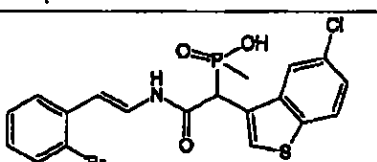
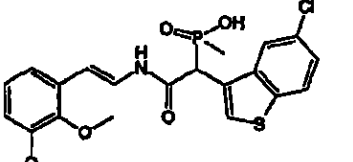
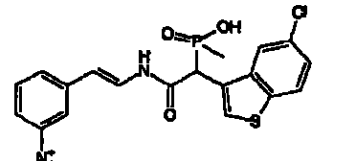
23	
24	
25	
145	
149	
150	
153	
154	

5

10

15

20

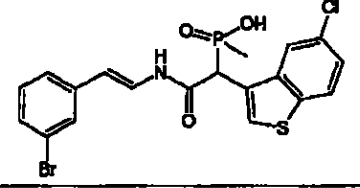
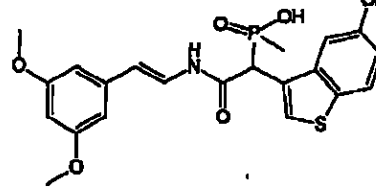
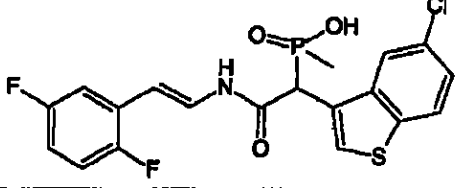
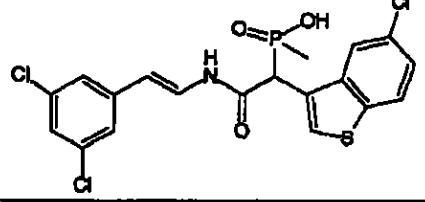
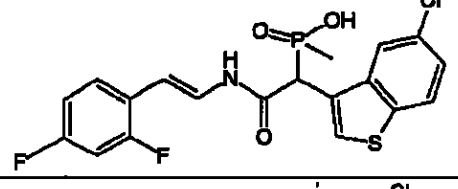
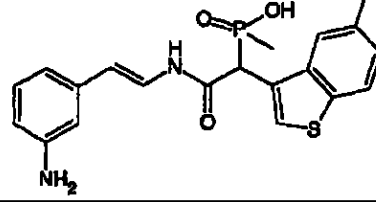
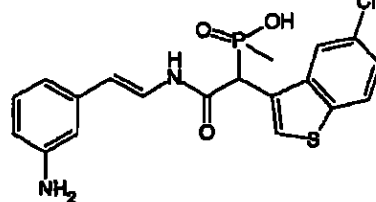
156	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

5

10

15

20

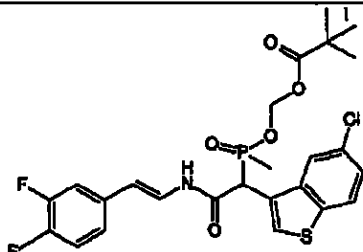
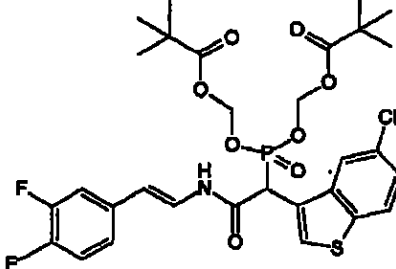
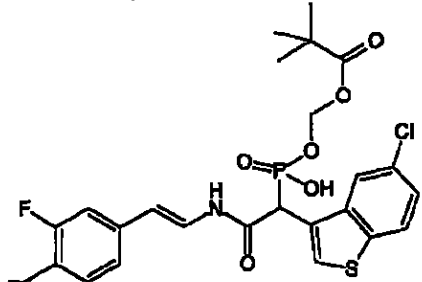
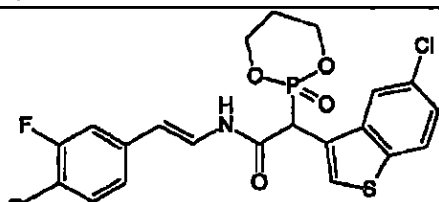
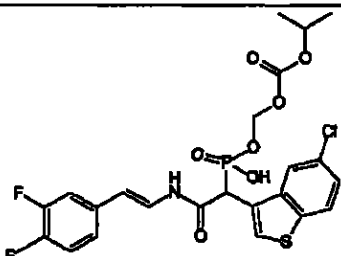
167	
168	
169	
170	
171	
172	
177	

5

10

15

20

182	
186	
187	
189	
191	

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para usarse en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “sales

farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA (*Ref Internacional J Pharm.* 1986, 33,201-217; *J Pharm. Sci* , 1977, Jan, 66(1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, 10 bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, y trietiodida. Los ácidos orgánicos o 15 inorgánicos también incluyen y no se limitan a ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, oxálico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, sacarínico y trifluoroacético.

- Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables 20 incluyen, y no se limitan a aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris (hidroxi-metil)aminometano, tris(hidroximetil)metilamina, trometamina), amoniaco, benzatina, t-butilamina, calcio, cloroprocaína, colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina,

litio, L-lisina, magnesio, meglumina, NH_3 , NH_4OH , N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, procaína, quinina, SEH, sodio, trietanolamina (TEA), imidazol, y zinc.

Compuestos de la presente invención se pueden poner en
5 contacto con un catión farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris (hidroximetil)aminometano, tris(hidroximetil)metilamina, trometamina), amoníaco, benzatina, t-butilamina, calcio, cloroprocaína, colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, L-lisina, magnesio,
10 meglumina, NH_3 , NH_4OH , N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, procaína, quinina, SEH, sodio, trietanolamina (TEA), imidazol, y zinc para formar una sal.

Los cationes preferidos para usarse con los compuestos de la presente se seleccionan del grupo que consiste de benzatina, t-butilamina,
15 calcio, colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, L-lisina, NH_3 , NH_4OH , N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, procaína, quinina, sodio, trietanolamina, imidazol, y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina)

Muy preferiblemente, los cationes para usarse con los compuestos de la presente se seleccionan del grupo que consiste de t-butilamina, NH_4OH , imidazol, sodio y tris(hidroximetil)metilamina
20 (trometamina).

Muy preferiblemente, los cationes para usarse con los compuestos de la presente son trometamina y sodio.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son ya convertibles *in vivo* a un compuesto activo. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito con un compuesto de profármaco que obviamente se incluiría dentro del alcance de la invención aunque no se describe específicamente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Profármacos de ácido fosfónico (como se describe en De Lombaert S., et al, Non-Peptidic Inhibitors of Neutral Endopeptidase 24.11, Design and Pharmacology of Orally Active Phosphonate Prodrugs, *Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters*, 1995, 5 (2), 151-154; y, De Lombaert S., et al, N-Phosphonomethyl Dipeptides and Their Phosphonate Prodrugs, a New Generation Neutral Endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11) Inhibidores, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 498-511) y profármacos de ácido fosfínico se pretende que sean incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de conformidad con esta invención puede tener por lo menos un centro quiral y por lo tanto pueden existir como enantiómeros. Además, los compuestos de la presente invención también pueden poseer dos o más centros quirales y por lo tanto pueden existir como diastereómeros. En donde los procedimientos para la preparación de los presentes

compuestos dan origen a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Por consiguiente, los compuestos se pueden preparar como una mezcla racémica o, ya sea mediante síntesis enantioespecífica o resolución, como enantiómeros individuales. Los compuestos, por ejemplo, pueden ser resueltos a partir de una mezcla racémica a sus racematos componentes mediante técnicas estándares tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con una base óptimamente activa, seguido por cristalización fraccionada y regeneración de los compuestos de esta invención. La mezcla racémica también se puede resolver mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de CLAR quiral. Se ha de entender que todos esos isómeros y mezclas de los mismos son abarcados dentro de la presente invención

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed J F W McOmie, Plenum Press, 1973, y T W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser removidos en una etapa

subsecuente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también se pretende que sean abarcados dentro de la presente invención.

Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, "alquilo" usado solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo. El término "alcoxi" se refiere a un grupo sustituyente -Oalquilo, en donde el alquilo es como se definió anteriormente. De manera similar, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen 2 a 8 átomos de carbono en cualquier número dentro de este intervalo, en donde una cadena de alquenilo tiene por lo menos un doble enlace en la cadena y una cadena de alquinilo tiene por lo menos un triple enlace en la cadena. Una cadena de alquilo y alcoxi puede ser sustituida en un átomo de carbono terminal o, cuando actúa como un grupo enlazador, dentro de la cadena de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 20 miembros de átomo de carbono (preferiblemente de 3 a 14 miembros de átomo de carbono). Además, un anillo de cicloalquilo opcionalmente puede

ser fusionado a uno o más anillos de cicloalquilo. Ejemplos de dichos anillos incluyen y no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 10 miembros en el cual de 1 a 4 miembros son nitrógeno o un anillo cíclico no aromático de 5 a 10 miembros en el cual cero, uno o dos miembros son nitrógeno y hasta dos miembros son oxígeno o azufre, en donde, opcionalmente, el anillo contiene cero, uno o dos enlaces insaturados. Alternativamente, el anillo de heterociclilo puede ser fusionado a un anillo de benceno (heterociclilo benzo-fusionado), o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo de cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 a 7 miembros, un anillo de heterociclilo de 5 a 7 miembros (de la misma definición que el anterior pero ausente de la opción de un anillo fusionado opcional) o fusionado con el carbono de unión de un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo para formar una porción espiro. Para los presentes compuestos de la invención, los miembros de anillo de átomo de carbono que forman el anillo de heterociclilo son completamente saturados. Otros compuestos de la invención pueden tener un heterociclilo parcialmente saturado. Además, el heterociclilo puede estar en puente para formar anillos bicíclicos. Los anillos de heterociclilo parcialmente saturados preferidos pueden tener de uno a dos dobles enlaces. Dichos compuestos no se considera que sean completamente aromáticos y no se refieren como compuestos de heteroarilo. Ejemplos de

grupos heterocíclico incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo (incluyendo 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y piperazinilo.

El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático insaturado de 6 miembros de carbono o a un anillo policíclico aromático insaturado de 10 a 20 miembros de carbono. Ejemplos de dichos anillos de arilo incluyen, y no se limitan a fenilo, naftalenilo y antracenilo. Grupos de arilo preferidos para la práctica de esta invención son fenilo y naftalenilo

El término "cicloalquilo benzo-fusionado" se refiere a una estructura de anillo bicíclica o tricíclica en donde por lo menos uno de los sustituyentes de anillo es fenilo o naftalenilo y por lo menos uno de los otros sustituyentes es un anillo de cicloalquilo (como el cicloalquilo que fue previo definido). Para el propósito de estas definiciones, los anillos de cicloalquilo pueden ser fusionados a un anillo de benceno adicional (para proveer múltiples sistemas de anillo tales como fluoreno). Ejemplos de dichos cicloalquilos benzo fusionados incluyen, pero no se limitan a, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y fluórenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros en donde el anillo consiste de átomos de carbono y tiene por lo menos un miembro de heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo de heteroarilo contiene un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, puede contener hasta tres nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6

miembros, el anillo de heteroarilo puede contener de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en donde el anillo de 6 miembros tiene tres nitrógenos, cuando mucho dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Opcionalmente, el anillo de heteroarilo es fusionado a un anillo de benceno (heteroarilo benzo-
 5 fusionado), un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo de heterociclo de 5 a 7 miembros (como se definió anteriormente ausente de la opción de un anillo fusionado adicional). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, y no se limitan a furilo, tienilo, pirrolilo,
 10 oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; grupos heteroarilo fusionados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolizínilo, quinolinilo,
 15 isoquinolinilo, y quinazolinilo.

El término "arilalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (v.gr , bencilo y fenetilo). De manera similar, el término "arilalcoxi" indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (v gr., benciloxi).

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
 20 Sustituyentes que son sustituidos con halógenos múltiples son sustituidos de una manera que provee compuestos que son estables

Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparece en un nombre de un sustituyente (v.gr., arilalquilo y

alquilamino), se interpretará como que incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo" Los números de átomos de carbono designados (v.gr., C₁-C₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en una porción alquilo o a la porción alquilo de un

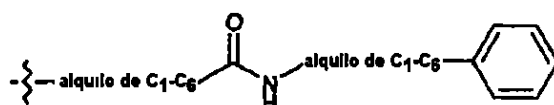
5 sustituyente más grande en el cual el alquilo aparece como su raíz de prefijo Para el alquilo, y sustituyentes alcoxi el número de átomos de carbono designados incluye todo el miembro independiente incluido en el intervalo especificado individualmente y toda la combinación de intervalo dentro en el intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo de C₁₋₆ incluiría metilo, etilo, propilo,

10 butilo, pentilo y hexilo individualmente así como subcombinaciones de los mismos (v.gr., C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.). Sin embargo, para claridad en los términos "cicloalquilo benzo-fusionado de C₉-C₁₄", "cicloalquenilo benzo-fusionado de C₉-C₁₄", "arilo benzo-fusionado de C₉-C₁₄"; C₉-C₁₄ se refiere al número de átomos de carbono tanto en el anillo de

15 benceno (6) como el número de átomos en el anillo fusionado al anillo de benceno, pero no incluye átomos de carbono que puedan colgar de estos sistemas de anillos múltiples. La cantidad de sustituyentes unidos a la porción "opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes" se limitan a aquella cantidad de valencias abiertas sobre la porción disponible para sustitución.

20 En general, bajo las reglas de nomenclatura estándares usadas en toda la descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenilo-alquilamido de C₁-C₆-

alquilo de C₁-C₆" se refiere a un grupo de la fórmula:



5 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un lugar particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proveer compuestos que sean químicamente
10 estables y que puedan ser fácilmente sintetizados mediante técnicas conocidas en la técnica como en los métodos que aquí se exponen.

Ilustrativa de la invención es una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos anteriormente descritos. También ilustrativa de la invención es una
15 composición hecha al mezclar cualesquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración adicional de la invención es un procedimiento para hacer una composición que comprende mezclar cualquiera de los compuestos anteriormente descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también
20 provee composiciones que comprenden una o más compuestos de esta invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de serina proteasa útiles (en particular, inhibidores de quimasa) útiles para el

tratamiento de trastornos inflamatorios y trastornos mediados por serina proteasa). Las serinas proteasas tales como quimasa producida por células cebadas se ha reconocido que están implicadas en una variedad de eventos inflamatorios y de cicatrización de heridas (v.gr., angiogénesis, deposición de colágeno y proliferación celular. La cinasa juega estos papeles al activar una variedad de factores preexistentes presentes en microambiente que rodea a las células cebadas. Por ejemplo, por nombrar unas cuantas de estas interacciones, la quimasa activa SCF, angiotensina I a angiotensina II, endotelina 1, procolágeno de tipo 1, metaloproteinasas, IL-1B, TGF- β , así como degrada la matriz extracelular (de Paulis *et al*/ Int Arch Allerg Immunol 118 (1999) 422-425; Longley *et al*. Proc Natl Acad Sci USA 94 (1997) 9017-9021). Consecuentemente, la liberación de quimasa juega un papel importante en una variedad de condiciones patológicas asociadas con proliferación vascular, fibrosis, remodelación de tejido, inflamación y similares

Algunos de estos trastornos inflamatorios y mediados por serina proteasa incluyen, y no se limitan a rinitis alérgica, rinitis viral, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, enfisema pulmonar, lesión de pulmón aguda (v gr , síndrome de sufrimiento respiratorio en adultos (agudo), psoriasis, artritis, lesión por reperfusión, isquemia, hipertensión, hipercardia, infarto de miocardio, daño por insuficiencia cardiaca asociado con infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, arterioesclerosis, sarcoidosis, estenosis vascular o restenosis (v gr , asociada con lesión vascular, angioplastia, stents vasculares o injertos vasculares), fibrosis

pulmonar, fibrosis renal (v.gr., asociada con glomerulonefritis), fibrosis hepática, formación de adherencias post quirúrgicas, esclerosis sistémica, cicatrices queloides, artritis reumatoide, penfigoide bulloso y aterosclerosis. Además, estos compuestos se pueden usar para modular cicatrización de
5 heridas y remodelación (v.gr., hipertrofia cardíaca) así como modulación inmune. La utilidad de los compuestos para tratar trastornos inflamatorios y trastornos mediados por serina proteasa se ilustran mediante las discusiones no limitantes de los mecanismos propuestos de acciones de quimasa. Otros trastornos que pueden ser tratados con inhibidores de quimasa se pueden
10 determinar de acuerdo con los procedimientos seguidos aquí y el uso de modelos de animales knock-out y similares.

Como se mencionó antes, la quimasa convierte la angiotensina I a angiotensina II, y esta actividad ha sido asociada con proliferación vascular. En extractos vasculares humanos solo aproximadamente 8% de la actividad
15 de angiotensina II es inhibida con un inhibidor de enzima convertidor de angiotensina (lisinopril) mientras que el 95% es inhibida por un inhibidor de quimasa. En injertos de vena, la lesión vascular asociada con lesión por catéter o balón, la quimasa induce hiperplasia vascular y restenosis en perros (Takai y Miyazaki, 21 (2003) 185-189). Este mismo mecanismo de acción se
20 esperaría también que se aplicara a restenosis asociada con el uso de stents vasculares. Los trastornos patológicos asociados con serina proteasa con angiotensina II, incluyendo pero sin limitarse a hipertensión, infarto de miocardio por hipercardia, arteriosclerosis, saroidosis, estenosis vascular o

restenosis (v.gr., asociada con lesión vascular, angioplastia, estens vasculares o injertos vasculares), y similares.

La fibrosis patológica puede estar asociada con la degeneración de órganos (v gr., piel, corazón, riñones o hígado) o como un resultado indeseable de cirugía. La prevención de la formación de fibrosis patológica sería benéfico en una variedad de enfermedades. Por ejemplo, la quimasa de células cebadas ha sido implicada en fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, formación de adherencia post quirúrgicas, esclerosis sistémica, cicatrices queloides y similares.

En el corazón, las células cebadas han sido implicadas en hipertrofia cardiaca, que implica tanto fibrosis como remodelación. La hipertrofia cardiaca se desarrolla para preservar su función al normalizar la tensión de las paredes de la cámara. Las células cebadas han sido implicadas como si estuvieran involucradas en el desarrollo de fibrosis miocárdica y presión sistólica sobre hipertrofia inducida por carga (Hara *et al* , J Exp Med. 195 (2002) 375-381). La remodelación del corazón asociada bajo estas condiciones se cree que implican la quimasa de células cebadas, la cual activa la endotelina I, metaloproteinasas de matriz y TGF- β . Se ha mostrado que los inhibidores de quimasa ejercen acción cardioprotectora favorable en un modelo de hipertrofia en perro (Matsumoto *et al* , Circulation 107 (2003) 2555-2558)

En los riñones, la quimasa de células cebadas ha sido implicada en fibrosis patológica. Por ejemplo, también se ha reportado que la

glomerulonefritis está implicada en células cebadas (Ehara y Shigematsu, *Kidney Inter.* 54 (1998) 1675-1683). Los resultados de esto encontraron que las células cebadas eran uno de los tipos de células constitutivos en el intestino de pacientes con nefritis de IgA y contribuyeron a fibrosis intersticial
5 que dio por resultado el deterioro de la función renal. De manera similar, la fibrosis hepática han sido asociadas con células cebadas (Yamashiro *et al* , *Virchows Arch* 433 (1988) 471-479). Aunque los mecanismos para la fibrosis en el riñón e hígado no han sido también definidos para la fibrosis coronaria, es muy probable que la quimasa esté operando a través de vías de
10 señalización similares para causar fibrosis (especialmente en fibrosis hepática en donde la fibrosis parece estar ocurriendo más frecuentemente en donde las células cebadas se tiñeron positivas para la quimasa).

La quimasa también está implicada en la formación de adherencias fibrosas con cirugía. Los inhibidores de quimasa han sido
15 probados en dos modelos de animales diferentes y se ha encontrado que reducen el número de adherencias (Okamoto *et al.*, *J. surg. Res.* 107 (2002) 219-222 y Lucas *et al.*, *J. Surg. Res.* 65 (1999) 135). Se ha sugerido que la prevención de adherencias están asociadas con bloqueo de la activación de TGF- β latente por quimasa (Yoa *et al* , *J. Surg. Res.* 92 (2000) 40-44).

20 Los ratones artríticos inducidos por colágeno mostraron números incrementados de células cebadas y expresión de quimasa en la inflamación fibroproliferativa (Kakizoe *et al* , *Inflamm Res* 48 (1999) 318-324). En artritis reumatoide humano, la densidad de células cebadas incrementada en sinovio

superficial está asociada con la severidad de la enfermedad (Grotis-Graham y McNeil, *Arthritis & Rheumatism* 40 (1997) 479-489). Los inventores de la presente han postulado la teoría de que la quimasa y su capacidad para activar metaloproteinasas juegan un papel importante en el deterioro funcional
5 rápido mostrado en artritis reumatoide.

La quimasa de células cebadas ha sido implicada en arterosclerosis mediante su capacidad para digerir apolipoproteína B100 de LDL que facilita la agregación de lipoproteína y que es absorbida por macrófagos (Paananen *et al*, *J. Biol Chem.* 269 (1994) 2023-2031) La
10 quimasa también degrada la apolipoproteína A de HDL, que reduciría el eflujo de colesterol e incrementaría la deposición de lípidos (Lindstedt *et al.*, *J. Clin. Invest.* 97 (1996) 2174-2182). Por lo tanto la quimasa está implicada en dos vías diferentes a la aterosclerosis

Una modalidad de la invención es un método para el tratamiento
15 de trastornos inflamatorios y trastornos mediada por serina proteasa en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones anteriormente descritos. También en la invención se incluye el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para
20 tratar un trastorno inflamatorio o mediado por serina proteasa en un sujeto que necesita el mismo El término "tratamiento" como se usa aquí se refiere a un método para mejorar, detener, retardar o aliviar un trastorno inflamatorio o mediado por serina proteasa en el sujeto que necesita el mismo. Dichos

métodos de tratamiento se pretende que estén dentro del alcance de la invención.

De conformidad con los métodos de la presente invención, los componentes individuales de las composiciones aquí descritas también se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el curso de terapia o actualmente en formas de combinación divididas o individuales. La presente invención por lo tanto se entiende como que abarca todos aquellos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administrar" deben interpretarse de acuerdo con ello.

El término "sujeto" como se usa aquí, se refiere a un animal (preferiblemente, un mamífero, muy preferiblemente, un humano) que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimentación

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa aquí, significa aquella cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Como se usa aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas

Para preparar las composiciones de la invención, uno o más compuestos de la fórmula (I) o sal de los mismos como el ingrediente activo, está íntimamente mezclado con un vehículo farmacéutico de conformidad con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales, dicho vehículo puede
5 adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración (oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients,
10 publicado por American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Society de la Gran Bretaña.

Los métodos de formulación de composiciones se han descrito en numerosas composiciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición, revisada y extendida, Volúmenes 1-3, editado por
15 Lieberman et al, Pharmaceutical Dosage Forms Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al, y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

En la preparación de composiciones de la presente invención en
20 forma de dosis líquida para administración oral, tópica, inhalación/insuflación y parenteral, cualquiera de los medios farmacéuticos o excipientes se pueden emplear. Por lo tanto, para formas de dosis líquidas, tales como suspensiones (es decir, coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones, vehículos

adecuados y aditivos incluyen pero no se limitan a agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, dispersantes, agentes de floculación, espesantes, agentes de control de pH (es decir, reguladores de pH), agentes osmóticos, agentes colorantes, sabores, fragancias, conservadores (es decir, para controlar crecimiento microbiano, etc) y un vehículo líquido se pueden utilizar. No todos los componentes anteriormente listados se requerirán para cada forma de dosis líquida

En preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, cápsulas, tabletas, cápsulas de gel, píldoras y tabletas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación con el tiempo y liberación sostenida), los vehículos y aditivos adecuados incluyen pero no se limitan a diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, resbalantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso los vehículos farmacéuticos se utilizan obviamente Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar, revestidas con gelatina, revestidas con película o revestidas con capa entérica mediante técnicas estándares.

Preferiblemente, estas composiciones están en forma de dosis unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aspersiones en aerosol o líquidas dosificadas, gotas, ampolletas, dispositivos de autoinyector o supositorios para administración oral, intranasal, sublingual, intraocular,

transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, se puede
5 adaptar para proveer una preparación de deposición mediante inyección intramuscular.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el principal ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéutico v.gr , ingredientes para formación de tabletas convencionales tales como diluyentes,
10 aglutinantes, adhesivos, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y resbalantes. Los diluyentes adecuados incluyen pero no se limitan a almidón (es decir, almidón de maíz, trigo o papa, que puede ser hidrolizado), lactosa (granulada, secada por aspersion o anhidra), sacarosa, diluyentes a base de sacarosa (azúcar de confitería, sacarosa mas aproximadamente 7 a 10 por
15 ciento en peso de azúcar invertido; sacarosa mas aproximadamente 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa mas azúcar invertido, aproximadamente 4 por ciento en peso de azúcar invertido, aproximadamente 0 1 a 0 2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (es decir, celulosa
20 microcristalina AVICEL™ disponible de FMC Corp), fosfato del calcio, sulfato de calcio dihidratado, lactato de calcio trihidratado, y similares. Aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen pero no se limitan a goma acacia, goma guar, goma tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y celulósicas (es decir,

metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), aglutinantes solubles y dispersables en agua (es decir, ácido algínico y sales del mismo, silicato de magnesio-aluminio, hidroxietilcelulosa (es decir, TYLOSE™ disponible de Hoechst Celanese), polietilenglicol, ácidos de polisacárido, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado), y similares. Agentes desintegrantes incluyen pero no se limitan a almidones (maíz, papa, etc.), glicolatos de almidón de sodio, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de magnesio-aluminio) celulosas (tales como carboximetilcelulosa de sodio entrelazada y celulosa microcristalina), alginatos, almidones pregelatinizados (es decir, almidón de maíz, etc.), gomas (es decir, agar, guar, algarrobo, karaya, pectina y tragacanto), polivinilpirrolidona entrelazada y similares. Lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen pero no se limitan a estearatos (magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, talco, ceras, stearowet, ácido bórico, cloruro de sodio, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 600, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, y similares. Resbalantes adecuados incluyen pero no se limitan a talco, almidón de maíz, sílice (es decir, sílice CAB-O-SIL™ disponible de Cabot, sílice SYLOID™ disponible de W.R. Grace/Davison, y sílice AEROSIL™ disponible de Degusta) y similares. Edulcorantes y saborizantes se pueden añadir a formas de dosis sólidas masticables para mejorar la palatabilidad de la forma de dosis oral. Además, colorantes y revestimientos se pueden añadir o aplicar a la

forma de dosis sólida para facilidad de identificación del fármaco o para propósitos estéticos. Estos vehículos se formulan con el compuesto activo farmacéutico para proveer una dosis apropiada, exacta del agente activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutico.

- 5 Generalmente, estos vehículos se mezclan con el compuesto activo farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea del compuesto activo farmacéutico de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Generalmente, la preformulación se formará mediante uno de tres métodos
- 10 comunes: (a) granulación en húmedo, (b) granulación en seco, y (c) mezclado en seco. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo es dispersado uniformemente en toda la composición por lo que la composición será fácilmente subdividida en formas de dosis igualmente efectivas tales como
- 15 tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida es después subdividida en formas de dosis unitaria del tipo anteriormente descrito que contiene de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras que contienen las composiciones novedosas también se pueden formular en
- 20 tabletas de capas múltiples o píldoras para proveer productos de liberación sostenida o de doble liberación. Por ejemplo, una tableta o píldora de doble liberación puede comprender una dosis interna y un componente de dosis externa, este último estando en forma de una cubierta sobre el primero. Los

dos componentes pueden ser separados por una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto en el duodeno o para ser retardado en la liberación. Una variedad de un número de materiales poliméricos tales como laca, acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato y acrilato de etilo, y similares. Dichas tabletas de liberación sostenida también se pueden hacer mediante de revestimiento de película o granulación en húmedo usando sustancias ligeramente solubles o insolubles en solución (que para una granulación en húmedo actúa como los agentes aglutinantes) o sólidos de punto de fusión bajo o forma fundida (que en una granulación en húmedo pueden incorporar el ingrediente activo). Estos materiales incluyen polímeros naturales y sintéticos, ceras, aceites hidrogenados, ácidos grasos y alcoholes (es decir, cera de abeja, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetil estearílico, y similares), sabores metálicos de ésteres de ácidos grasos, y otros materiales aceptables que se pueden usar para granular, revestir, atrapar o de otra manera limitar la solubilidad de un ingrediente activo para lograr un producto de liberación prolongada o sostenida.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para administración oral o por inyección incluyen pero no se limitan a soluciones acuosas, adecuadamente jarabes saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones

saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como

5 acacia, agar, alginato (es decir, alginato de propileno, alginato de sodio y similares), guar, karaya, algarrobo, pectina, tragacanto y xantano, materiales celulósicos tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de las mismas, polímeros

10 sintéticos tales como polivinilpirrolidona, carbómero (es decir, carboxipolimetileno) y polietilenglicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, atapulgita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables tales como lecitina, gelatina o similares. Los agentes tensioactivos adecuados incluyen pero no se limitan a docusato de sodio, laurilsulfato de

15 sodio, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero 188, polioxámero 235, y combinaciones de los mismos. Un agente desfloculador o de dispersión adecuado lecitina de grado farmacéutico. El agente floculador adecuado incluye pero no se limita a electrolitos neutros simples (es decir, cloruro de

20 sodio, cloruro de potasio y similares), polímeros insolubles altamente cargados y especies de polielectrolito, iones divalentes o trivalentes solubles en agua (es decir, sales de calcio, alumbres o sulfatos, citratos y fosfatos (que se pueden usar en forma conjunta en formulaciones tales como reguladores

de pH y agentes flocladotes). Los conservadores adecuados incluyen pero no se limitan a parabenos (es decir, metil-, etil-, *n*-propil- y *n*-butil-), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencílico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y similares. Hay muchos

5 vehículos líquidos que se pueden usar en forma de dosis farmacéutica líquida, sin embargo, el vehículo líquido que se usa en una forma de dosis particular debe ser compatible con los agentes de suspensión. Por ejemplo, vehículos líquidos no polares tales como ésteres grasos y vehículos líquidos oleosos se usan mejor con agentes de suspensión tales como agentes tensioactivos de

10 HLB (equilibrio hidrofílico-lipofílico), hectorita de estearalconio, resinas insolubles en agua, polímeros formadores de película insolubles en agua y similares. Por el contrario, los líquidos polares tales como agua, alcoholes, polioles y glicoles se usan mejor con agentes de suspensión tales como agentes tensioactivos de HLB superiores, silicatos de arcillas, gomas,

15 compuestos celulósicos solubles en agua, polímeros solubles en agua y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las formas líquidas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados se utilizan

20 cuando se desea la administración intravenosa.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una forma de dosis intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches de la piel transdérmicos, cuyas

composiciones son bien conocidas por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de suministro transdérmico, la administración de una dosis terapéutica, desde luego, será continua más que intermitente en todo el régimen de dosis.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en una forma adecuada para terapia intranasal o de inhalación. Para dicha terapia, los compuestos de la presente invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un contenedor de aspersión de bomba que es aplazado o bombeado o como una
10 aspersión en aerosol desde un contenedor presurizado o un nebulizador (tales como, un inhalador de dosis dividida, un inhalador de polvo seco u otros modos o dispositivos convencionales o no convencionales para suministro por inhalación) usando un propelente adecuado (tal como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas
15 adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar al proveer una válvula para suministrar una cantidad medida. El contenedor presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (tales como, aquellos hechos de gelatina) para usarse en un inhalador o insuflador se
20 pueden formular de manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

Los compuestos de la presente invención también se pueden

administrar en forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, vesículas multilaminares y similares. Los liposomas se pueden formar en una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, fosfatidilcolinas y
5 similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales en los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con
10 polímeros solubles como vehículos de fármaco de objetivo. Dichos polímeros pueden incluir, pero no se limitan a polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxi-etilaspártamidofenol, y polietileneoxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de
15 polímeros biodegradables útiles para lograr liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, a homopolímeros y copolímeros (que significa polímeros que contienen dos o más unidades de repetición químicamente distinguibles) de láctido (que incluye d-, l- y meso láctido de ácido láctico), glicólido (incluyendo ácido glicólico (ϵ -caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-
20 2-ona), carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-ona), derivados de alquilo de carbonato de trimetileno, δ -valerolactona, β -butirolactona, γ -butirolactona, ϵ -decalactona, hidroxibutirato, hidroxivalerato, 1,4-dioxepan-2-ona (incluyendo su dímero 1,5,8,12-tetraoxaciclotetradecano-7,14-diona), 1,5-dioxepan-2-ona,

6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrelazados o anfifáticos de hidrogeles y mezclas de los mismos

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o
5 composición del mismo puede ser de aproximadamente 0.001 mg/kg/dosis a aproximadamente 300 mg/kg/dosis. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser de aproximadamente 0 001 mg/kg/dosis a aproximadamente 100 mg/kg/dosis. Muy preferiblemente, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser de aproximadamente 0 001 mg/kg/dosis
10 a aproximadamente 50 mg/kg/dosis. Muy preferiblemente, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser de aproximadamente 0 001 mg/kg/dosis a aproximadamente 30 mg/kg/dosis. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo contenido por unidad de dosis (v.gr., tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada y similares) como se
15 describe aquí estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 21,000 mg/día para un sujeto, por ejemplo, que tienen un peso promedio de 70 kg. Para administración oral, las composiciones preferiblemente se proveen en forma de tabletas que contienen 0.01, 0 05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5 0, 10 0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500
20 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis del sujeto que se ha de tratar.

Las dosis óptimas que han de ser administradas pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la técnica y variarán con el

compuesto particular deseado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo la edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, darán por resultado la
5 necesidad de ajustar la dosis a un nivel apropiado terapéutico. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Nombres de IUPAC representativos para los compuestos de la
10 presente invención son suministrados usando el programa de software de nomenclatura ACD/LABS SOFTWARE™ Index Name Pro Version 4 5 provisto por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Notario, Canadá o AutoNom Versión 2.1 provisto por Beilstein Informationssysteme.

Las abreviaturas usadas en la presente especificación,
15 particularmente los esquemas y ejemplos son los siguientes:

	Boc	=	ter-butoxicarbonilo
	BOC-ON	=	2-(ter-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetónitrilo
	BuLi	=	n-butil-litio
	t-BuOH	=	ter-butanol
20	Comp o Cto.	=	compuesto
	d	=	día/días
	DCC	=	diciclohexilcarbodiimida
	DIPEA	=	diisopropiletilamina

	EtOH	=	etanol
	hr	=	hora/horas
	HOBt	=	hidroxibenzotriazol
	KH	=	hidruro de potasio
5	LDA	=	diisopropilamida de litio
	M	=	molar
	Mel	=	Yoduro de metilo
	MeOH	=	metanol
	min	=	minutos
10	NT	=	no probado
	PPA	=	ácido polifosfórico
	t.a./T.A.	=	temperatura ambiente
	THF	=	tetrahidrofurano
	TFA	=	ácido trifluoroacético
15	TMSBr	=	bromotrimetilsilano.

Métodos de síntesis generales

Compuestos representativos de la presente invención también pueden ser sintetizados de conformidad con los métodos de síntesis generales descritos a continuación e ilustrados muy particularmente en los siguientes esquemas. Puesto que los esquemas son una ilustración, la invención no debe considerarse como limitante por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida

usados en los esquemas está dentro de los expertos en la técnica

Los siguientes esquemas describen métodos de síntesis generales por los cuales se pueden preparar intermediarios y compuestos objetivo de la presente invención. Compuestos representativos adicionales y estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pueden sintetizarse usando los intermediarios preparados de conformidad con los esquemas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Todos los compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos se pretende que sean abarcados dentro del alcance de la presente invención. Puesto que el esquema es una ilustración, la invención no debe considerarse como limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en el esquema están dentro del alcance de los expertos en la técnica

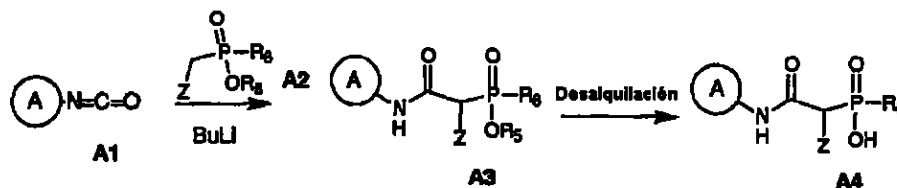
El esquema A ilustra el método general para la preparación de los compuestos de la presente invención mediante la reacción de un anión de fosfonato o fosfinato (preparado a partir de su fosfonato o fosfinato correspondiente, compuesto A2 y una base organometálica tal como *n*-butillitio) a isocionato A1 en un solvente tal como THF para dar un amidofosfonato o amidofosfinato, compuesto A3. Un experto en la técnica reconocerá que transformaciones químicas convencionales se pueden utilizar para preparar ciertos sustituyentes de R² y R³ de la presente invención. Por ejemplo, para la preparación de un compuesto en donde R³ es amino, un

grupo nitro puede ser reducido con hidrato de hidracina en presencia de un catalizador de paladio; o para la preparación de un compuesto de un compuesto en donde R^3 es ureido, un compuesto en el cual R^3 es un grupo amino se puede hacer reaccionar con una sal de cianato o similar

5 El compuesto A2, en donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se puede usar de conformidad con métodos conocidos (Katritsky et. al. *Org. Prep. Proced Int.*, 1990, 22(2), 209-213, *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 9386-9387; y *Chem Ber*, 1963, 96, 3184-3194). Los compuestos de R^6 fluorados se pueden hacer siguiendo métodos conocidos
10 en la técnica tales como métodos similares a los expuestos en Garabadzha et al., *Journal general Chemistry USSR*, traducción al inglés, 1981, páginas 1905-1910 El compuesto A3 puede ser desalquilado con bromotrimetilsilano en un solvente tal como piridina, seguido por tratamiento con HCl diluido a compuesto A4

15

ESQUEMA A

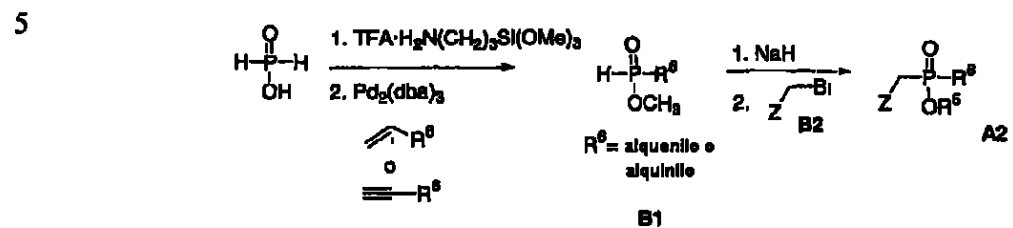


20

El compuesto A2, en donde Z es un anillo de heteroarilo o arilo, se puede preparar a partir de un anillo de heteroarilo halogenoalquilo-sustituido comercialmente disponible o conocido Otro método para preparar

el compuesto A2 usa una sal de amonio cuaternario y no un halogenuro de alquilo.

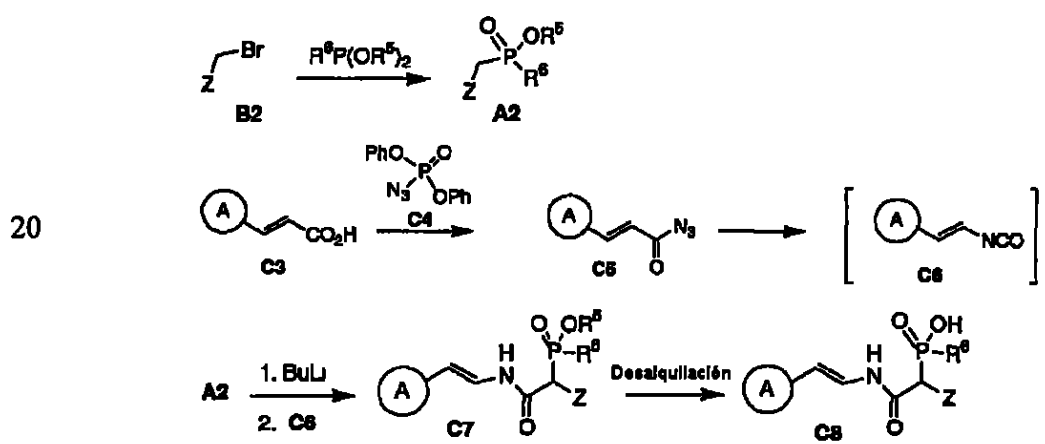
ESQUEMA B



El esquema B muestra un método para preparar el compuesto A2 en donde R⁶ es un sustituyente alquilo o alquenilo usando métodos descritos en la literatura (*J Organomet Chem* 2002, 643-644, 154-163; *J Amer. Chem Soc* 2002, 124, 9386-9387) Un método alternativo para preparar dichos compuestos se describe en la literatura (*Med Chem.* 1995, 38 (17), 3297-3312, *Broorg Med Chem* 1999, 7, 2697-2704)

15

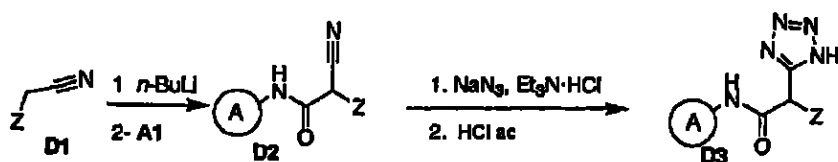
ESQUEMA C



El esquema C ilustra un método general para la preparación de compuestos de la presente invención en donde el sistema de anillo A de la fórmula (I) es un sustituyente arilo y n de la fórmula (I) es igual a 1. La reacción de un ácido carboxílico α,β -insaturado, compuesto C3, con éster dialquílico de ácido fosforoazídico El compuesto C4 provee el compuesto C5. El compuesto C5 puede pasar subsecuentemente por una redistribución de Curtius para dar un intermediario de esocianato, compuesto C6. El compuesto C6 se puede tratar con un anión de fosfonato o fosfinato (como se describió anteriormente en el esquema A) en un solvente aprótico tal como THF para dar amidofosfonato o amidofosfinato, compuesto C7. El compuesto C7 puede ser desalquilado con bromotrimetilsilano, seguido por tratamiento con HCl diluido para dar el compuesto C8.

ESQUEMA D

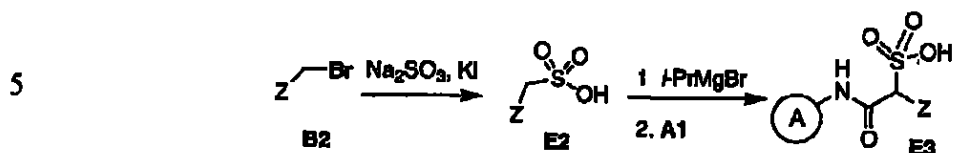
15



El esquema D además ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en donde Y de la fórmula (I) es un sustituyente heteroarilo. El compuesto D1 se puede disolver en un solvente aprótico, tratado con una base organometálica tal como n-BuLi, y subsecuentemente se hace reaccionar con isocianato, compuesto A1, para dar el compuesto D2. El compuesto D2 puede pasar por una reacción de cicloadición con azida de

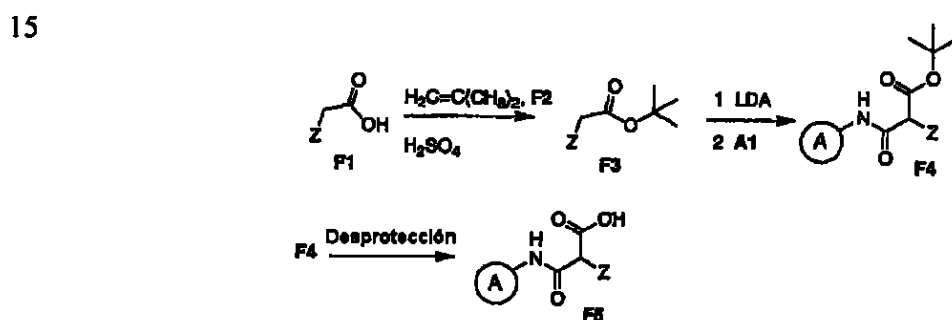
sodio para dar el compuesto D3

ESQUEMA E



- El esquema E muestra la preparación de compuestos de la presente invención en donde Y de la fórmula (I) es un ácido sulfónico. El compuesto B2 se puede tratar con sulfito de sodio para dar el compuesto E2.
- 10 El compuesto E2 se puede tratar entonces con una base organometálica tales como bromuro de isopropilmagnesio y se hace reaccionar con isocianato, compuesto A1 para dar el compuesto E3

ESQUEMA F



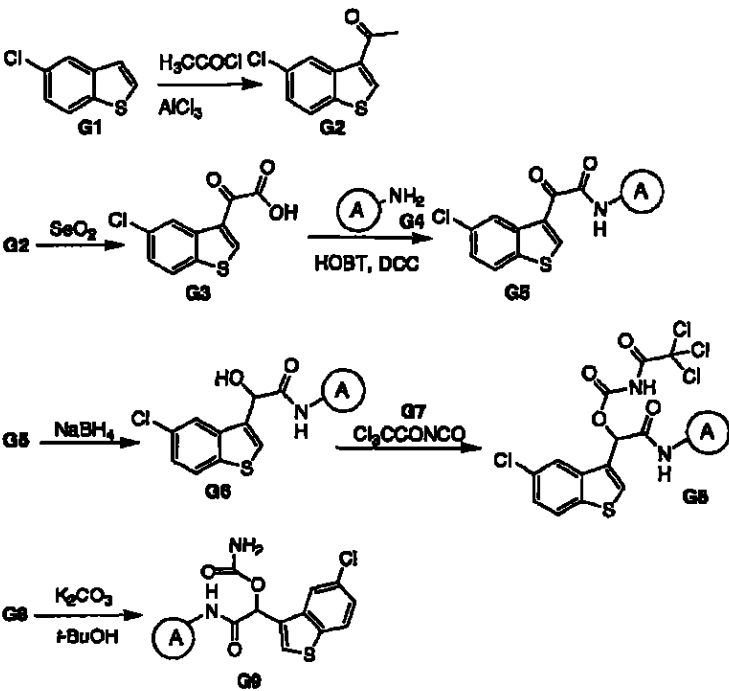
- 20 El esquema F ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en donde Y de la fórmula (I) es un ácido carboxílico. El compuesto P1 se puede hacer reaccionar con isobutileno bajo condiciones ácidas para dar éster, compuesto F3. El compuesto F3 puede entonces tratarse

con una base fuerte tal com dietilamida de litio y además se hace reaccionar con isocianato, compuesto A1 para dar el compuesto F4. El compuesto F4 es convertido a su ácido carboxílico correspondiente, compuesto F5 mediante tratamiento con TFA

5

ESQUEMA G

10

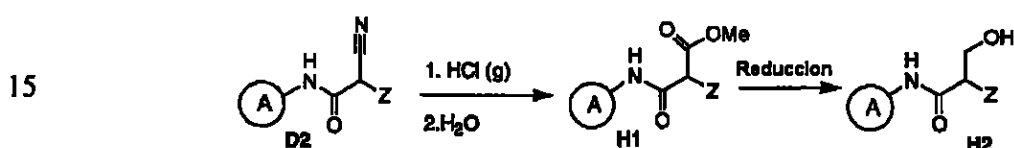


15

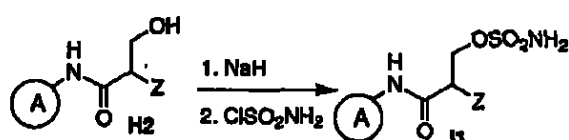
El esquema G ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en donde Y de la fórmula (I) es un carbamato. El compuesto G1 se puede preparar por los método descritos en la literatura (*J Med. Chem* 1989, 32 (12), 2548-2554, *J. Het Chem* 1998,25, 1271). El compuesto G1 puede ser convertido al compuesto G2 por el método descrito en la litertura (*Eur J. Med Chem* 2001,36 (1), 55-62). El compuesto G2 se

puede oxidar usando dióxido de selenio para dar ácido carboxílico resultante, compuesto G3. El compuesto G3 se puede acoplar con amina, compuesto G4, en presencia de un agente de acoplamiento apropiado, base, agente activador, y solvente para dar amida, compuesto G5. En la presente
 5 invención, el compuesto G3 es acoplado al compuesto G4 en presencia de DCC y HOBt para formar el compuesto G5. El compuesto G5 puede ser reducido en presencia de una fuente de hidruro tal como borhidruro de sodio para dar alcohol, compuesto G6, que puede ser tratado con isocianato, compuesto G7 para formar el compuesto G8. El compuesto G8 puede ser
 10 desprotegido en presencia de alcohol t-butilico y carbonato de potasio para dar carbamato, compuesto G9.

ESQUEMA H

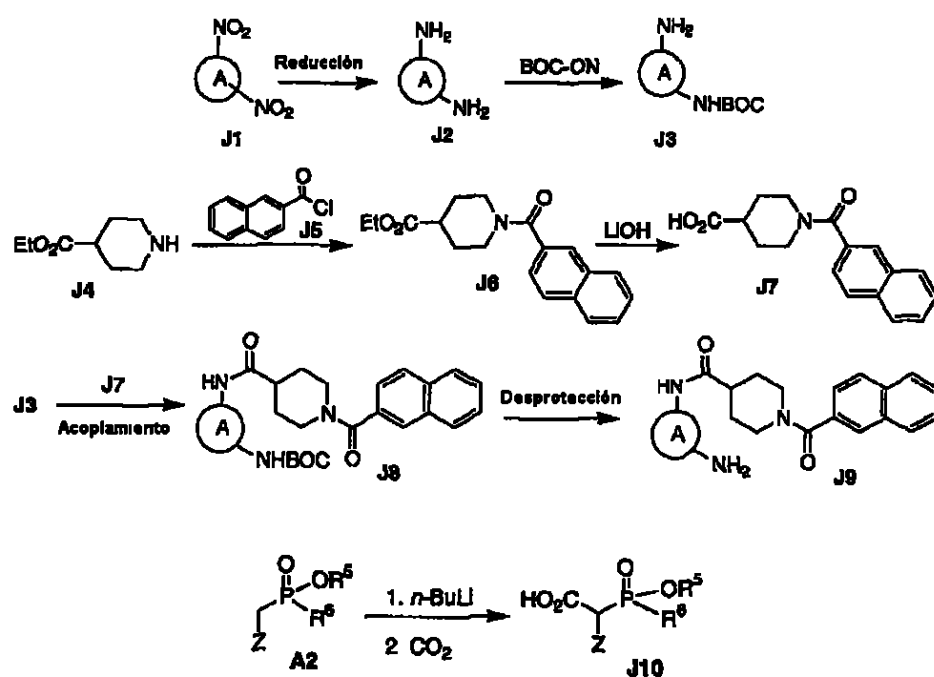


El esquema H ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en donde Y de la fórmula (I) es hidroximetilo Nitrilo, compuesto D2, puede ser convertido a un imidato en presencia de HCl
 20 gaseoso, seguido por hidrólisis para dar el compuesto H1. El compuesto H1 puede ser reducido a un alcohol primario en presencia de fuente de hidruro, tal como borhidruro de sodio, para dar alcohol metílico, compuesto H2.

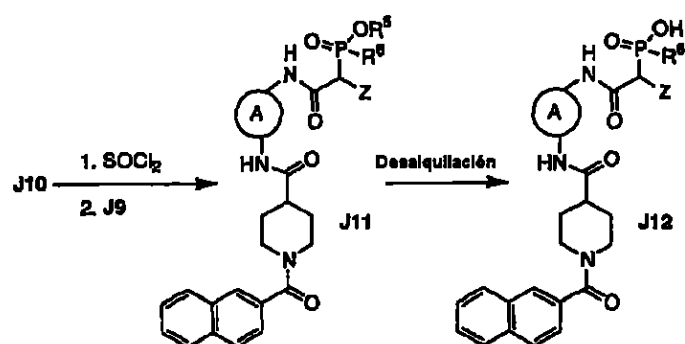
ESQUEMA I

5 El esquema I ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en donde Y de la fórmula (I) es un grupo metilo de ácido sulfámico. El compuesto H2 puede ser tratado con a base tal como hidruro de sodio, seguido por la adición de cloruro de sulfamoilo para dar el compuesto I1.

10

ESQUEMA J

20



El esquema J ilustra el método general para la preparación de compuestos de la presente invención en donde R³ es una amida sustituyente en el anillo A como se define por la invención. El compuesto J1 dinitro-

10 sustituido puede ser reducido por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio para dar el compuesto J2 que después puede ser acilado con BOC-ON para dar el compuesto J3.

El compuesto J4 puede ser acilado con cloruro ácido, compuesto J5, para dar el compuesto J6, seguido por saponificación del compuesto J6

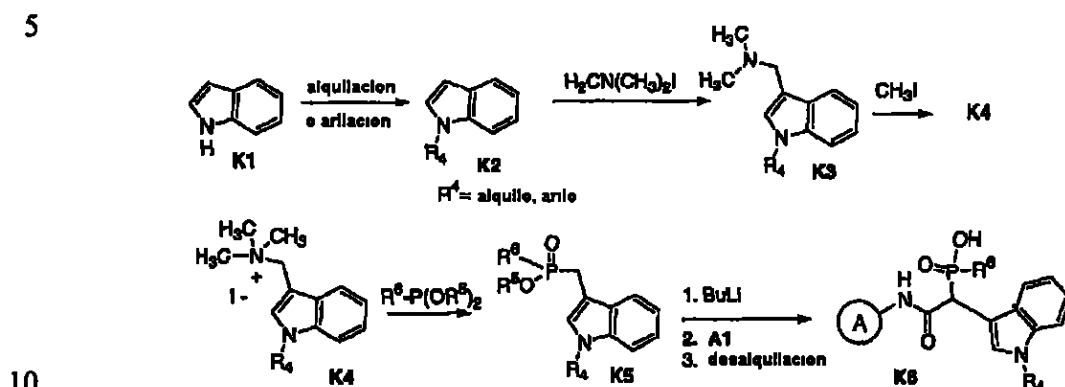
15 para dar ácido carboxílico, compuesto J7. El compuesto J8 se puede preparar acoplando el compuesto J3 al compuesto J7 con el uso de un agente de acoplamiento apropiado, agente activador, y solvente.

El grupo protector de Boc del compuesto J8 se removió bajo condiciones ácidas para dar la amina libre, compuesto J9. El tratamiento del

20 compuesto A2 con una base organometálica tal como n-butil-litio, seguido por reacción con dióxido de carbono dio el éster fosfónico carboxilado, compuesto J10. El compuesto J10 fue convertido a su cloruro ácido mediante tratamiento con cloruro de tionilo seguido por condensación con amina. El compuesto J9

para dar amida, compuesto J11 El compuesto J11 fue desalquilado usando bromotrimetilsilano y tratado con HCl para dar el compuesto J12.

ESQUEMA K



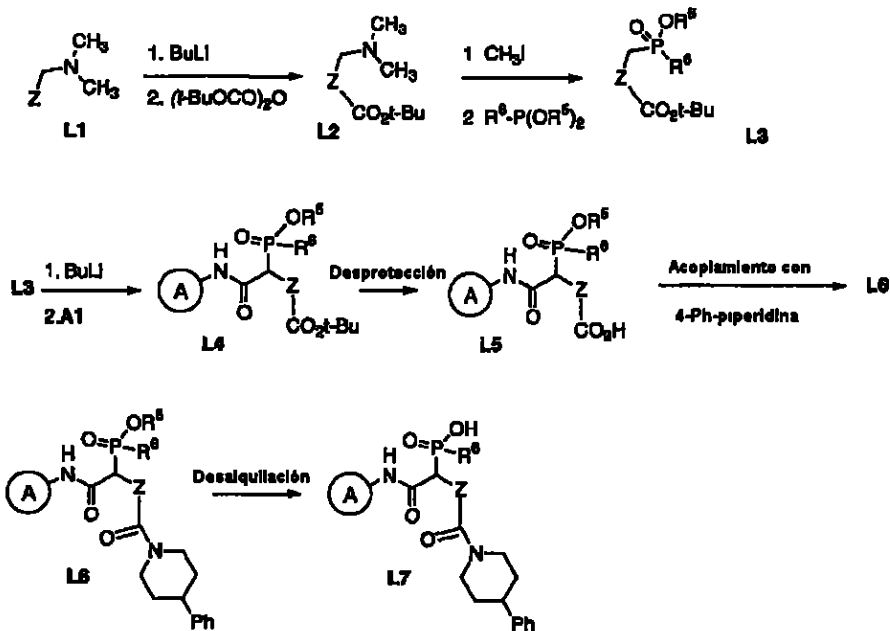
El esquema K ilustra un método general para la preparación de compuestos de la presente invención en donde Z es un indol N-sustituido como se definió anteriormente. El compuesto K1 se puede hacer reaccionar con un agente alquilante tal como yoduro de metilo o un agente arilante tal como bromobenceno con óxido de cobre, compuesto K2. El compuesto K2 puede ser tratado con yoduro de N,N-dimetilmetilenamonio para dar el compuesto K3. El compuesto K3 puede ser convertido al compuesto K4 usando yoduro de metilo, y después se hace reaccionar con un fosfito o fosfonito para dar el compuesto K5. El compuesto K5 se puede hacer reaccionar con el compuesto A1 y desalquilar como se describió anteriormente para dar el compuesto K6.

Opcionalmente, la porción fenilo del compuesto K2 puede ser sustituido con un alcóxicarbonilo. En este caso, el éster puede ser reducido a

su alcohol metílico correspondiente, y convertido a un halogenuro de alquilo usando técnicas y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. El halogenuro puede entonces ser convertido al compuesto A2 en donde Z es un indol como se definió anteriormente en la presente invención. El compuesto A2 se puede hacer reaccionar subsecuentemente de acuerdo con el esquema A para formar un compuesto de la fórmula (I) en donde el ácido fosfónico es unido a través de la porción arilo del indol Z.

ESQUEMA L

10



15

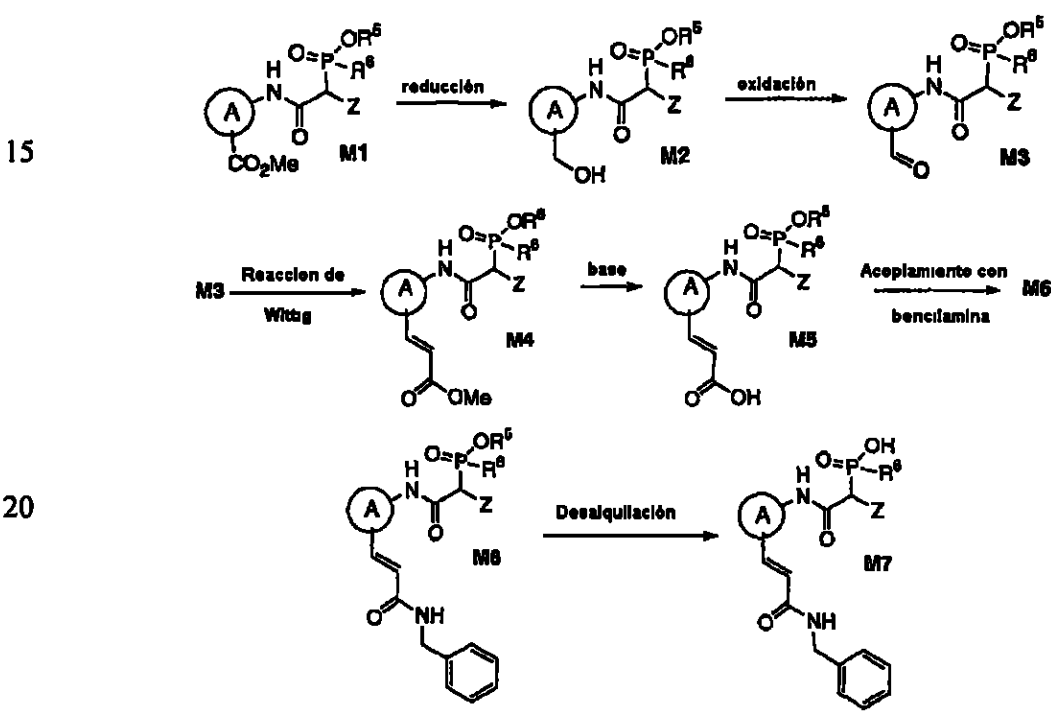
20

El esquema L ilustra el método general para la preparación de compuestos de la presente invención en donde R⁴ es un sustituyente heterociclilocarbonilo. El compuesto L1 se puede hacer mediante los procedimientos descritos en JACS 1963, 6, 711-716 y JACS 1971, 93 (12).

2897-2904

El compuesto L1 se puede hacer reaccionar con una base organometálica, tal como butil-litio, seguido por tratamiento con carbonato de di-ter butilo para dar el compuesto L2. El compuesto L2 puede ser convertido
5 al compuesto L4 usando los métodos descritos anteriormente El compuesto L4 puede ser desprotegido bajo condiciones ácidas para dar el compuesto L5. El grupo ácido carboxílico del compuesto L5 puede ser tratado con una amina, tal como 4-fenilpiperidina, en presencia de un agente de acoplamiento apropiado, base, agente activador, y solvente para dar el compuesto L6. La
10 desalquilación del compuesto L6 como se describió antes da el compuesto L7

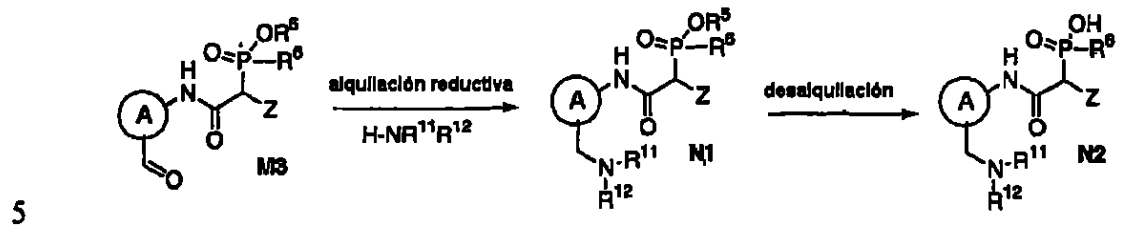
ESQUEMA M



El esquema M ilustra un método general para la preparación de compuestos de la presente invención. Al compuesto M1, en donde R^3 es un sustituyente alcoxicarbonilo, puede ser reducido en presencia de una fuente de hidruro al alcohol correspondiente, compuesto M2. El compuesto M2 puede ser oxidado a aldehído, compuesto M3. La reacción del compuesto M3 con un reactivo de Wittig da alqueno, compuesto M4. La saponificación del compuesto M4 provee ácido carboxílico, compuesto M5, que puede ser acoplado con una amina, tal como bencilamina, en presencia de un agente de acoplamiento apropiado como se describió anteriormente, para dar la amida, compuesto M6. El compuesto M6 puede ser desalquilado usando el procedimiento anteriormente descrito en el esquema A para dar el compuesto M7.

Alternativamente, otros compuestos de la presente invención en donde R^3 es alcoxi o $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ se pueden derivar del compuesto M2. el grupo hidroxilo del compuesto M2 puede ser alquilado usando reactivos y métodos conocidos por un experto en la técnica para dar compuestos en donde R^3 es alcoxi. Alternativamente, el grupo hidroxilo del compuesto M2 se puede hacer reaccionar con una variedad de agentes aciladores conocidos por un experto en la técnica, tales como isocianatos, para llegar a los compuestos de la presente invención en donde R^3 es un carbamato.

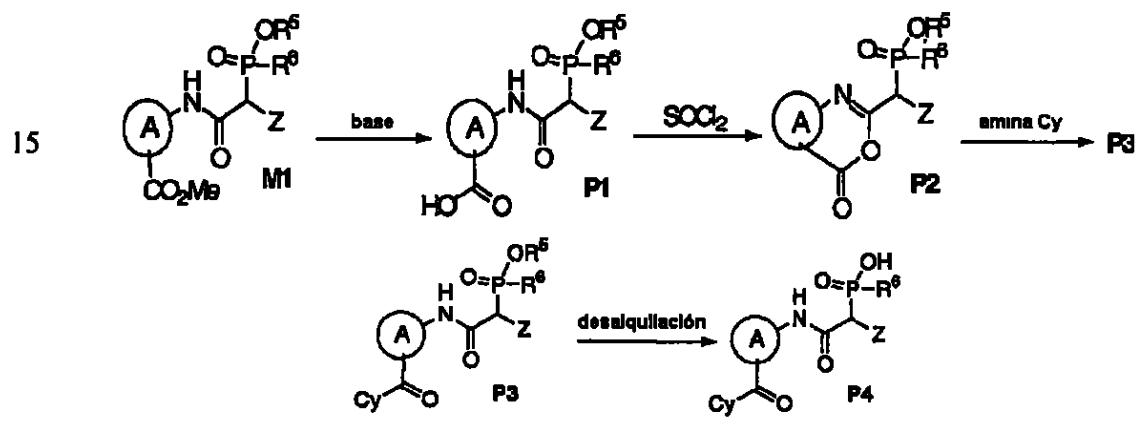
ESQUEMA N



Como se muestra en el esquema N, el compuesto M3 se puede hacer reaccionar con una variedad de aminas en presencia de una fuente de hidruro bajo condiciones ácidas para dar el compuesto N1. La desalkilación del compuesto N1 por el método descrito en el esquema A da el compuesto N2.

10 N2.

ESQUEMA P

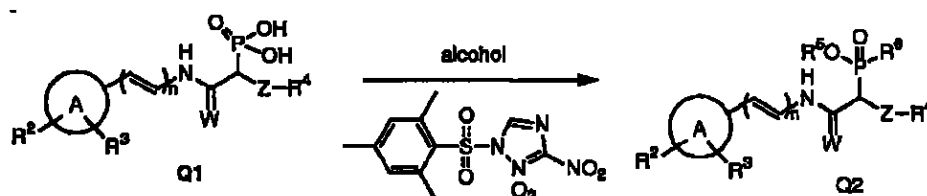


20 La preparación de compuestos de la presente invención en donde R^3 es $-C(=O)Cy$ como se definió anteriormente, y dicho Cy se une a través de un átomo de nitrógeno, se muestra en el esquema P. El compuesto M1 puede ser saponificado bajo condiciones básicas para dar el compuesto

P1, que puede ser tratado con cloruro de tionilo para dar el compuesto P2. El compuesto P2 se puede hacer reaccionar con una amina heterocíclica para dar el compuesto P3. La desalquilación del compuesto P3 usando los métodos anteriormente descritos da el compuesto P4.

5

ESQUEMA Q



10

El esquema Q ilustra un método para la preparación de los compuestos de la presente invención en donde R^5 y R^6 son sustituyentes alcoxi apropiadamente sustituidos como se define aquí. Un compuesto de la fórmula Q1 en donde R^5 es hidrógeno y R^6 es hidroxilo puede ser acoplado con un alcohol apropiadamente sustituido en presencia de MSNT (1-(mesitilen-2-sulfonil)-3-nitro-1,2,4-triazol) para dar un compuesto de la fórmula Q2 en donde R^5 es un alquilo sustituido y R^6 es un alcoxi sustituido como se define aquí.

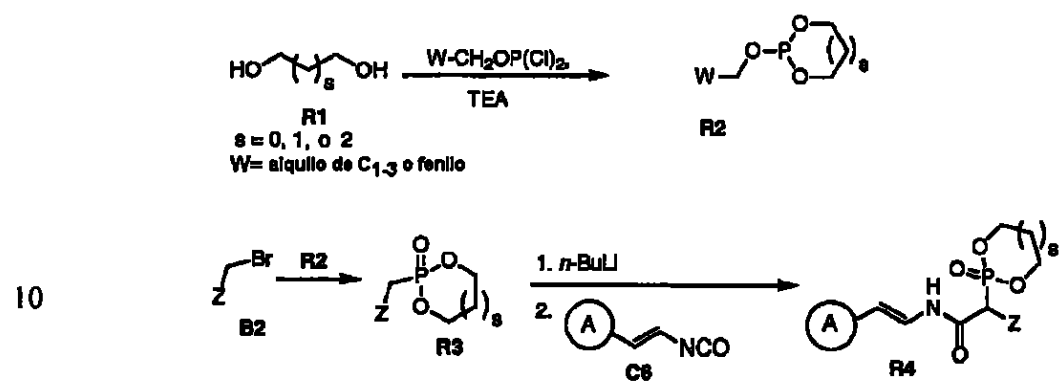
Alternativamente, los compuestos de la fórmula Q1 se pueden elaborar usando un agente alquilante apropiadamente sustituido para dar compuestos de la presente invención en donde ya sea uno o ambos grupos hidroxilo del ácido fosfónico son alquilados. Un agente alquilante en este caso es un sustituyente alquilo que es opcionalmente sustituido como se define

20

para R⁵ o R⁶, y, dicho sustituyente alquilo es sustituido con un grupo residual. Un grupo residual se define como un sustituyente que es activado hacia desplazamiento nucleofílico, incluyendo halogenuros, tosilatos, y similares.

5

ESQUEMA R



El esquema R ilustra la preparación de compuestos de la presente invención en donde R⁵ y R⁶ (cuando R⁶ es alcoxi) se toman junto con los átomos a los cuales están ambos unidos para formar un anillo monocíclico.

- 15 Un diol de la fórmula R1 puede ser tratado con un bencil- o alquilo inferior-diclorofosfito para formar un fosfonato cíclico de la fórmula R2. Un compuesto de la fórmula R2 puede ser condensado bajo condiciones de reflujo con un compuesto de la fórmula B2 para formar un compuesto de la fórmula R3. La elaboración de un compuesto de la fórmula R3 a un compuesto de la fórmula
- 20 R4 se puede lograr usando los métodos descritos para el esquema A.

EJEMPLOS DE SINTESIS ESPECIFICOS

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y no deben tener como propósito ni se han de considerar para
5 limitar de alguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que se dan más adelante. Los intermediarios representados también se pueden usar en ejemplos subsecuentes para producir compuestos adicionales de la presente invención. No se ha hecho un intento para optimizar los rendimientos obtenidos en alguna de las reacciones. Un experto en la técnica sabría cómo
10 incrementar esos rendimientos a través de variaciones de rutina en tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos

Todas las sustancias químicas se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se registraron los espectros de ^1H y ^{13}C RMN en un espectrómetro Bruker AC®; 300B (300 MHz protón) o
15 un espectrómetro Bruker® AM-400 (400 MHz protón) con Me_4Si como un estándar interno (s = singulete, d = doblete, m = multiplete, t = triplete, br = banda ancha). Los ES-EM se registraron en un espectrómetro de masa Micromass® o en un espectrómetro de masa Agilent® HPLC. Se realizó CCD con placas de gel de sílice de 250- μm Whatman®. CCD preparativa se realizó
20 con Analtech®; placas de gel de sílice ahusadas GF. Separaciones de CLAR preparativa se llevaron a cabo en un Gilson®; CLAR usando una columna de C18 Phenomenex® Kromasil 100A (25, cm x 50 mm, o 10 cm x 21.2 mm) usando gradientes de CH_3CN /agua/0 2% de TFA; Separaciones de CLAR

analíticas se llevaron a cabo en una columna Supelco®; columna ABZ+Plus (5 cm x 2.1 mm) o una columna YMC®; J'Sphere H80 S4 (5 cm x 2 mm) con detección a 220 nm y 254 nm en un Hewlett Packard®; detector 1100 UV. El gradiente usado fue 10% a 90% de CH₃CN/agua/0.1% de TFA en 6 minutos.

5 Los datos de porcentaje de pureza reportados se basan en los datos 220 nm. Los microanálisis fueron realizados por Robertson Microlit Laboratories, Inc.

Los nombres de tipo índice del Representative Chemical Abstracts Service (Servicio de resúmenes de química representativos (CAS)) para los compuestos de la presente invención se derivaron usando el software

10 de nomenclatura Autonom, Versión 2.1

EJEMPLO 1

Acido [(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoi)-metil]-fosfónico, compuesto 9

15

Una solución del compuesto 1a (5.01 g, 19.2 mmoles) y el compuesto 1b (10 ml) se puso a reflujo durante 105 min. La solución se concentró bajo alto vacío a 90°C para dar 6.01 g del compuesto 1c como un aceite viscoso amarillo pálido;

20

CLAR: 3.51 min;

EM (ES) m/z 319 (MH⁺).

A una solución de n-BuLi 2.5 M en hexanos (4.73 ml, 12 mmoles) en THF (30 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución del compuesto 1c

(3.77 g, 12 mmoles) en THF (30 ml) durante 15 min. Después de agitarse durante 30 minutos adicionales, el compuesto 1d (isocianato de naftalen-2-ilo) (2.0 g, 12 mmoles) en THF (30 ml) se añadió gota a gota a la mezcla durante 5 min. Después de que se completó la adición, se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió exceso de NH_4Cl saturado (ac), y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se recogió en CH_3CN (10 ml), el sólido se recogió y se secó bajo N_2 /vacío para dar el compuesto 1e (4.3 g) como un polvo blanco.

CLAR: 4.25 min;

EM (ES) m/z 488 (MH^+).

15 Procedimiento A: Método general para desetilación de fosfonatos y fosfinatos

A una solución del fosfonato o fosfinato (x mmoles) en piridina (5 ml/mmol de fosfonato o fosfinato) se añade exceso de bromotrimetilsilano (5x a 8x mmoles) en tres porciones a intervalos de 15 minutos. La mezcla se agita durante 60 minutos después de la última adición, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se agita con exceso de HCl 1N (ac) durante 60 minutos. El precipitado blanco se recoge y se enjuaga secuencialmente con HCl 1N (ac) y agua, después se seca bajo N_2 /vacío. El producto crudo puede

ser purificado por trituración con solventes apropiados, formación de sal, recristalización, o cromatografía de fase inversa

El compuesto 1e (4.3 g, 8.8 mmoles) fue desetilado de conformidad con el procedimiento A. El producto crudo se purificó
5 adicionalmente: el sólido blanco se agitó con CH₃CN durante 60 minutos, se recogió, se enjuagó con CH₃CN, y se secó bajo vacío para dar 3.2 g de compuesto 9 como un polvo blanco.

CLAR 4.47 min;

EM (ES) m/z 432 (MH⁺).

10 A una solución del compuesto 9 (2.68 g, 6.2 mmoles) en CH₃OH (10 ml) se añadió una solución de tris(hidroximetil)aminometano (1.5 g, 12.4 mmoles) en CH₃OH (10 ml). La solución se concentró, y el sólido blanco resultante se recristalizó a partir de i-PrOH para dar 4.0 g de la sal de trometamina del compuesto 9 como un sólido blanquecino.

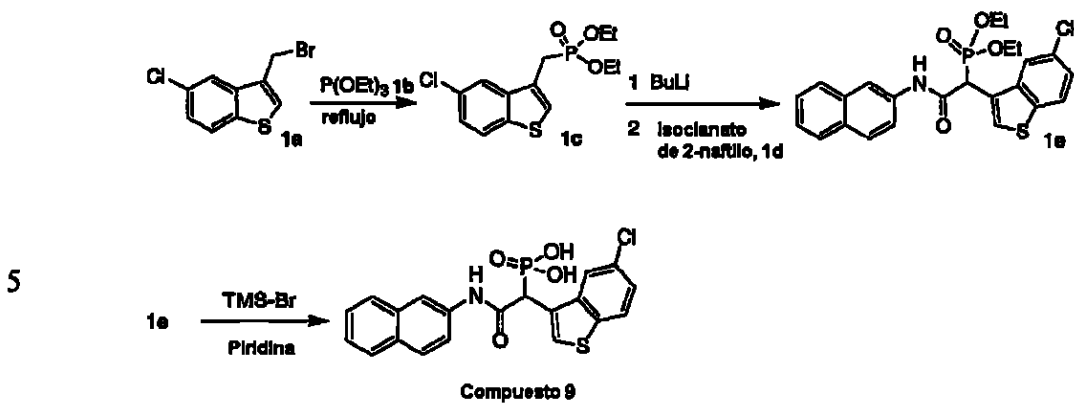
15 CLAR 4.4 min, 94%;

EM (ES) m/z (MH⁺) = 432;

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3.32 (s, 10H), 4.59 (d, 1 H), 7.30-7.42 (traslape m, 3H), 7.56 (d, 1 H), 7.71-7.80 (traslape m, 3H), 7.94-7.05 (traslape m, 3H), 8.28 (s, 1 H), 11.40 (s, 1 H);

20 Análisis calculado para C₂₀H₁₅NO₄·PSCI 1.6 C₄H₁₁NO₃ ·1.0 i-PrOH · 0.25 H₂O: C, 51.16; H, 6.01; N, 5.28; H₂O, 0.66.

Encontrado. C, 51.21, H, 5.92, N, 5.22, H₂O, 0.74



Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica variando los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento para el ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional.

15

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
30	439	76	476
31	392	82	382
55	436 (MH ⁻)	96	393
57	393	106	430
59	398	129	381
64	398	135	386
67	510 (MH ⁻)	137	393
68	379 (MH ⁻)	138	434
79	393		

EJEMPLO 2

20 **Acido [(benzo[b]tlofen-2-il)-(naftalen-2-ilcarbamol)-metil]-fosfónico, compuesto 140**

A una solución del compuesto 2a (3.5 g, 26.1 mmoles) en 25 ml

de THF a 78°C se añadió una solución de n-BuLi 2.5 M en hexanos (13 ml, 32.6 mmoles). La reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 25 minutos, entonces 4 ml de DMF se añadió lentamente. La solución se calentó a reflujo durante 1 hr. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vació en agua y se extrajo tres veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados Se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El aceite crudo se disolvió en 25 ml de MeOH, se enfrió a 0°C, y NaBH₄ (1.6 g, 42 mmoles) se añadió y se agitó durante 2 hr. Después de extinguir con exceso de acetona, la mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc y salmuera. La salmuera se extrajo dos veces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El sólido crudo se agitó con 6:1 de CH₂Cl₂/hexano, después se recogió para dar el compuesto 2b (2.52 g) como un polvo blanquecino.

CLAR: 2.85 min.

Al compuesto 2b (2.52 g, 16.8 mmoles) se añadió 10 ml de cloruro de tionilo y se puso a reflujo durante 1.5 hr. La reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, y el residuo se trató con hexanos. Después de la concentración, el residuo se trató con exceso de trietilfosfito, el compuesto 1b, y se puso a reflujo durante 1.5 hr. La reacción se concentró bajo presión reducida a 90°C y se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílica, 0 a 40% EtOAc/hexano) para dar el compuesto 2c

(2.5 g) como un aceite :

CLAR: 3.32 min;

EM (ES) m/z 285 (MH⁺)

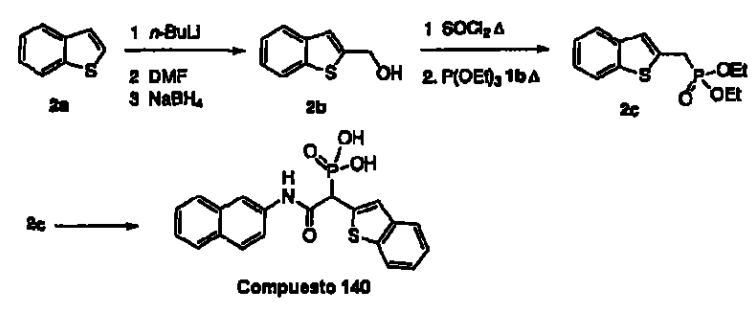
A partir del compuesto 2c (0.64 g, 2.25 mmoles) se preparó el

5 compuesto 140 de conformidad con el procedimiento A

CLAR 3 87 min,

EM (ES) m/z 398 (MH⁺).

10



EJEMPLO 3

15 Acido [(5-cloro-benzo[b]tíofen-3-il)-(naftalen-2-iltiocarbamoil)-metil]-
fosfónico, compuesto 45

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y utilizando 2-naftiltioisocianato en vez de 2-naftilisocianato, el compuesto 45 se sintetizó

20 como un polvo amarillo pálido

CLAR 4 89 min;

EM (ES) m/z 448 (MH⁺)

EJEMPLO 4**Acido [1-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-1-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-
fosfónico, compuesto 125**

5 A una solución de n-BuLi 2.5 M en hexanos (0.44 ml, 12 mmoles)
en THF (7 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución del compuesto 1c
(3.77 g, 1.1 mmoles) en THF (7 ml) Después de agitarse durante 30 min, se
añadió gota a gota yoduro de metilo (0.068 ml, 1.1 mmoles) mediante jeringa.
La reacción se calentó a 0°C y después a temperatura ambiente La solución
10 se regresó a -78°C y una solución de n-BuLi 2.5 M en hexanos (0.44 ml, 12
mmoles) se añadió gota a gota. Después de agitarse durante 30 min, el
compuesto 1d (0.19, 1.1 mmoles) en THF (7 ml) se añadió gota a gota a la
mezcla. Después de que se completó la adición, se dejó que la solución
alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche Se añadió
15 exceso de NH₄Cl saturado (ac), y las capas se separaron. La porción acuosa
se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se
secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a
temperatura ambiente. El residuo se disolvió en CH₃CN (5 ml), y se filtró el
filtrado se purificó por cromatografía en columna instantánea (silica, CH₂Cl₂)
20 para dar el compuesto 4a (0.036 g)

CLAR: 4.62 min;

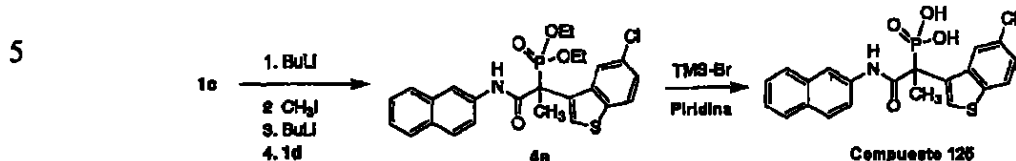
EM (ES) m/z 502 (MH⁺).

El compuesto 4a se convirtió al compuesto 125 usando el

procedimiento A.

CLAR: 4. 34 min (94%);

EM (ES) m/z 444 (MH⁺).



EJEMPLO 5

10 Acido [(5-cloro-1,1-dioxo-1H-1λ⁶-benzo[b]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoyl)-metil]-fosfónico, compuesto 86

El compuesto 1e (0. 20 g, 0. 41 mmoles) se suspendió en ácido acético (5 ml) y se calentó a 47.5°C y se añadió en porciones perborato de sodio tetrahidratado, compuesto 5a (0. 31 g, 2. 0 mmoles) durante 15 minutos, y la reacción se agitó a 47.5°C durante la noche. La reacción se dividió entre agua y EtOAc, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, y después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (silica, 0-40% EtOAc/hexane) para dar el compuesto 5b (0. 052 g):

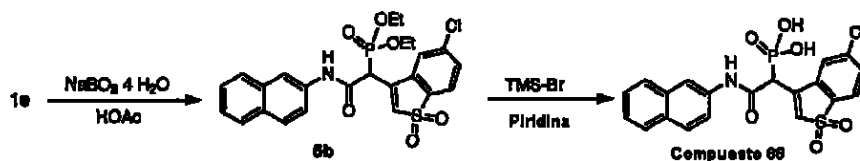
CLAR: 3. 87 min;

EM (ES) m/z 520 (MH⁺)

El compuesto 5b (0.052 g, 0.10 mmoles) fue convertido al compuesto 86 (0.0185 g) por el procedimiento A:

CLAR: 3 25 min, 95%,

5 EM (ES) m/z 462 (MH⁺)



10

EJEMPLO 6

Acido {[5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfinico, compuesto 17

Una solución del compuesto 1a (1.96 g, 7.48 mmoles) en exceso
15 de dietilmetilfosfonito se puso a reflujo durante 3 hr. La solución se concentró bajo alto vacío a 90°C, y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílica, 0-100% EtOAc/hexanos) para dar 1.88 g del compuesto 6a como un aceite viscoso amarillo pálido ligeramente turbio.

CLAR: 3.19 min;

20 EM (ES) m/z 290 (MH⁺).

A una suspensión del compuesto 6b (5.0 g, 27.2 mmoles) en benceno seco (20 ml) se añadió trietilamina (3.74 ml, 27.2 mmoles). La solución se enfrió a 0°C, y el compuesto 6c (5.86 ml, 27.2 mmoles) se añadió.

rápidamente gota a gota, y el enfriamiento se removió. La reacción se agitó 18 h, después se vació en H₂O. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-100% de EtOAc/hexanos) para dar 4.88 g del compuesto 6d como un sólido blanco:

CLAR 3.65 min.

El compuesto 6d (3.4 g, 16.3 mmoles) se disolvió en benceno (30 ml) y se puso a reflujo durante 3 hr. La solución se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente y el crudo resultante, compuesto 6e, se usó sin purificación en la siguiente reacción

A una solución de 2.5M n-BuLi en hexanos (8.9 ml, 22.3 mmoles) en THF (30 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución del compuesto 6a (4.7 g, 16.3 mmoles) en THF (30 ml) durante 15 min. Después de agitarse durante 30 minutos adicionales, una solución del compuesto 6d (3.4 g, 16.3 mmoles) en THF (30 ml) se añadió gota a gota a la mezcla durante 5 minutos. Después de que se completó la adición, la solución se agitó a -78°C durante 30 minutos, después se extinguió en frío con exceso de NH₄Cl (saturado, ac.), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la porción aciosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El

residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-50% EtOAc/hexanos) para dar 4.1 g de un sólido amarillo pálido, que se agitó con 15 ml CH₃CN, se recogió, y se secó bajo N₂/vacío para dar 3.5 g del compuesto 6f como un polvo blanco.

- 5 CLAR. 4.04 min., 97%, ancha,
EM (ES) m/z 470 (MH⁺).

El compuesto 6f (3.5 g, 7.46 mmoles) se desetiló siguiendo el procedimiento A. El sólido se purificó después recogiendo en MeOH, seguido por recolección del precipitado para dar el compuesto 17 (2.93 g)

- 10 como un polvo blanco.

CLAR 4.0 min.

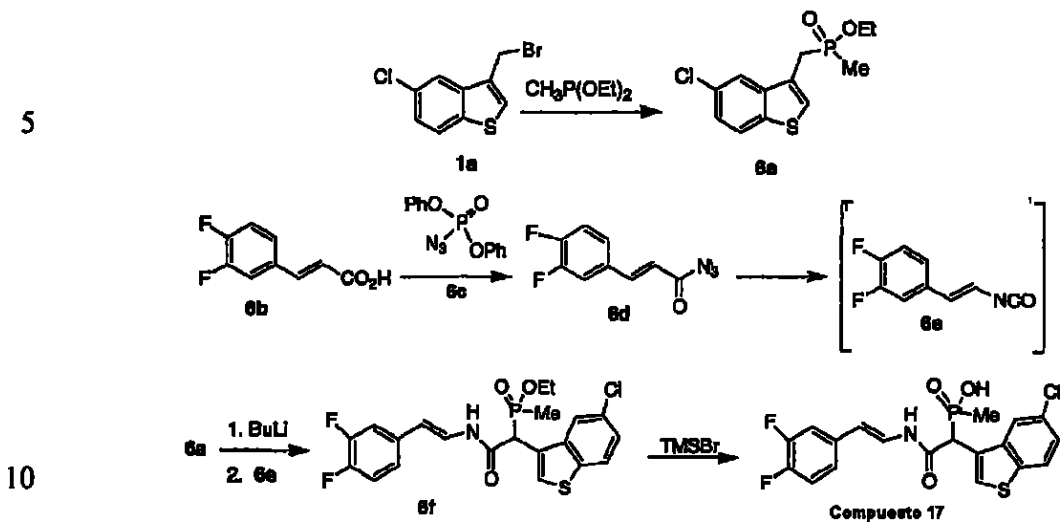
A una mezcla del compuesto 17 (2.93 g, 6.2 mmoles) en CH₃OH (10 ml) se añadió una solución de tris (hidroximetil)aminometano (0.75 g, 6.2 mmoles) en CH₃OH (10 ml). La solución se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, y el sólido blanco resultante se recrystalizó a partir de CH₃CN/EtOAc para dar la sal de trometamina del compuesto 17 (3.35 g) como un sólido blanco.

- CLAR. 4.02 min, 100%,
EM (ES) 442 (MH⁺),
20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1.07 (d, 3H), 3.45 (s, 6H), 4.48 (d, 1H),
6.12 (d, 1H), 7.12-7.18 (br m, 1H), 7.24-7.45 (traslape m, 4H), 7.92-8.00
(traslape m, 3H), 10.92 (d, 1 H);

Análisis calculado para C₁₉H₁₅NO₃PSCl F₂ · 1.0 C₄H₁₁NO₃ · 0.15

H₂O: C, 48.84, H, 4.69; N, 4.96, H₂O, 0.48.

Encontrado: C, 48.99; H, 4.62; N, 4.97; H₂O, 0.42



Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 6, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
14	406	153	490
15	422 (MH ⁻)	154	436
16	460	155	420
20	430	156	442
21	422 (MH ⁻)	157	431
24	422 (MH ⁻)	160	440
28	444	161	440
29	456	162	442
33	389	163	442
66	422 (MH ⁻)	164	485
144	382	165	466
145	436	166	451
146	420	167	485
147	451	168	464 (MH ⁻)

148	464	169	442
150	407	170	475
152	474	171	442

Los siguientes compuestos los pueden hacer los expertos en la
5 técnica usando el ejemplo 6 y variando los materiales de partida, reactivo(s) y
condiciones usadas: compuestos 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306 y 307.

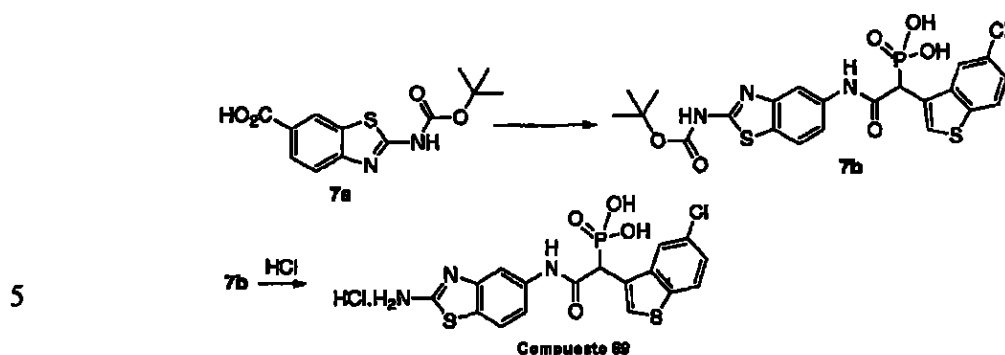
EJEMPLO 7

Acido [(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-(2-amino-4-benzotioazol-6-

10 **ilcarbamoil)-metil]-fosfónico, compuesto 69**

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 6 para la
conversipon del compuesto 6b al compuesto 17, el compuesto 7a fue
convertido al compuesto 7b. El compuesto 7b fue suspendido en un volumen
15 pequeño de 1,4-dioxan y HCl gaseoso se hizo burbujear para dar una solución
amarilla clara y la solución se agitó durante 1 hr. La reacción se concentró
bajo presión reducida a temperatura ambiente, el residuo se agitó con HCl 1N
(ac) durante 45 min, y el sólido se recogió para dar el compuesto 69 como un
polvo amarillo:

20 CLAR 2.58 min,
EM (ES) m/z 454 (MH⁺).



EJEMPLO 8

2-(5-Cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-*n*-naftalen-2-il-2-(1*h*-tetrazol-5-il)-acetamida, compuesto 88

10

Una solución del compuesto 8a (1 15 g, 5 53 mmoles) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2 5M *n*-BuLi en hexanos (2 40 ml, 6.08 mmoles) en THF (10 ml) a -78°C. Después de agitarse durante 30 minutos a -78°C, se añadió gota a gota una solución del compuesto 1d (0.94 g, 5.60 mmoles) en THF (10 ml). Después de 1 hr, la reacción se extinguió a -78°C con exceso de NH₄Cl (ac). Después de calentar a temperatura ambiente gradualmente, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se agitó con MeOH, y el precipitado se recogió para dar el compuesto 8b (1.5 g) como un polvo blanquecino.

20

CLAR. 4.39 min

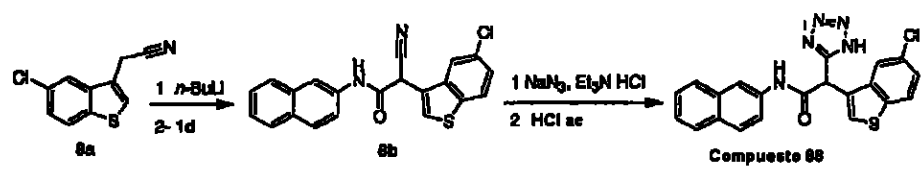
Una suspensión del compuesto 8b (0.28 g, 0.75 mmoles), azida de sodio (0. g, 2.24 mmoles), y clorhidrato de trietilamina (0.31 g, 2.24 mmoles) en tolueno (7 ml) se puso a reflujo durante la noche. Al enfriarse a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (10 ml) y 1N HCl (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. La mezcla bifásica se filtró y se recogió un sólido color canela. Las capas se separaron, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trató con CH₃CN, y un sólido color canela, se recogió. Los sólidos combinados se trataron con CH₃CN caliente (100 ml), se enfriaron, y el sólido se recogió para dar el compuesto 88:

CLAR: 4.11 min;

EM (ES) m/z 420 (MH⁺) = 420,

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 6.15 (s, 1H), 7.41-7.62 (traslape m, 4H), 7.82-7.93 (traslape m, 5H), 8.10 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 8.32 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

15



EJEMPLO 9

20

Acido [(5-cloro-benzof[*b*]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoi)-metil]-sulfónico, compuesto 50

A una solución del compuesto 1a (1.0 g, 3.85 mmoles) en

acetona (5 ml) se añadió una solución de sulfito de sodio (0.49 g, 3.85 mmoles) y KI (yoduro de potasio) (0.13 g, 0.77 mmoles) en agua (10 ml). La solución se puso a reflujo durante 3.5 hr, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con HCl 1N (15 ml), se filtró y el filtrado se concentró con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar 0.60 g del compuesto 9a como un polvo blanco:

CLAR: 3.38 min,

10 EM (ES) m/z 261 (MH⁺)

A una suspensión del compuesto 9a (0.29 g, 1.11 mmoles) en THF (7 ml) a -5°C se añadió una solución de 2 M i-PrMgBr en Et₂O (1.39 ml, 2.77 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente, después se enfrió a -10°C antes del tratamiento con una solución del compuesto 1d (0.20 g, 1.17 mmoles) en THF (7 ml). Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se extinguió con 3 ml de HCl 1N (aq), y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. La espuma color canela resultante se disolvió en un volumen mínimo de CH₃CN y se dejó reposar durante la noche. La solución se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por CLAR de fase inversa (20-90% de CH₃CN/H₂O). El polvo blanco resultante se disolvió en

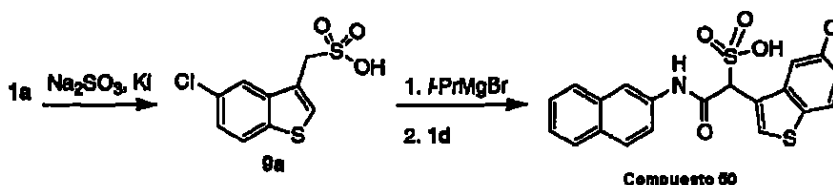
15
20

CH₃CN, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar el compuesto 50 (0.14 g) como un sólido blanco.

CLAR: 3.14 min;

EM (ES) m/z 430 (MH⁺),

5 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 5.35 (s, 1 H), 7. 28-7. 51 (traslape m, 4H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.92-8.05 (traslape m, 3H), 8.24 (s, 1 H), 10.40 (s, 1H).



10

EJEMPLO 10

Acido {[5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(4-amino-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfónico, compuesto 12

15

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 6, utilizando ácido p-nitro-cinámico en vez de ácido 3,4-difluorocinámico y utilizando el compuesto 1c en vez del compuesto 6a, se preparó el compuesto 10a. A una solución del compuesto 10a (0.115 g, 0.226 mmoles) en 6 ml de 1:1 de EtOH/CH₂Cl₂ se añadió 10% Pd/C (0.060 g) e hidrazina hidratada (0.173 ml, 3.35 mmoles). Después de 2 hr, la reacción se filtró, se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, y el sólido amarillo resultante se recogió en acetonitrilo caliente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida a

20

temperatura ambiente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 1% de CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto 10b (0.064 g) como un sólido amarillo brillante

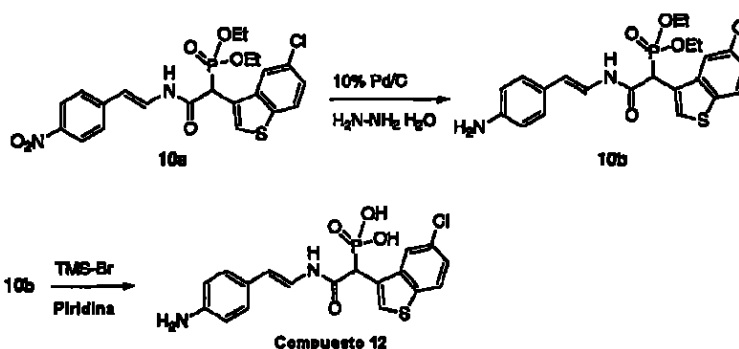
CLAR: 2.94 min,

5 EM (ES) m/z 479 (MH⁺)

El compuesto 10b (0.064 g, 0.134 mmoles) fue desetilado por el procedimiento A para dar el compuesto 12 (0.036 g) como un sólido anaranjado.

CLAR: 2.41 min;

10 EM (ES) m/z 423 (MH⁺).



EJEMPLO 11

Acido {[5-Chloro-benzo[*b*]tiofen-3-Il]-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfónico, compuesto 2

20

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 6, utilizando fosfonato, compuesto 1c (0.75 g, 2.34 mmoles) en vez del compuesto 6a,

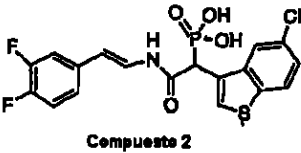
seguido por desetilación por el procedimiento A, el compuesto 2 (0, 116 g) se preparó como un sólido blanco.

CLAR: 3.98 min;

EM (ES) m/z 444 (MH⁺),

5 Análisis calculado para C₁₈H₁₃NO₃PSCI F₂•1.0 C₄H₁₁NO₃•0 10
H₂O C₄H₁₁NO₃•0.33 C₂H₆O C, 46. 34, H, 4.43; N, 4.87, H₂O, 1.04
Encontrado: C, 46 47; H, 4 09; N, 4.65, H₂O, 1.34.

10



Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas Al usar el procedimiento del ejemplo 11, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional

15

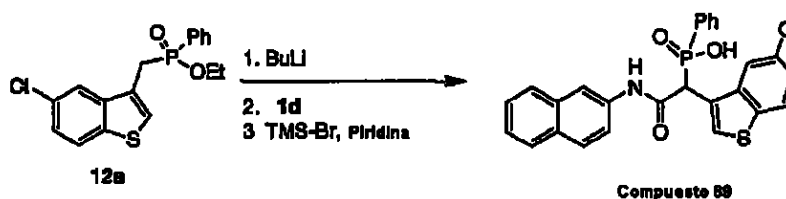
Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
18	407 (MH-)	42	422
19	424 (MH-)	49	468
25	409	78	440
37	368	81	476
38	437	199	442 (MH-)

20 Los siguientes compuestos los pueden hacer los expertos en la
técnica usando el ejemplo 11 y variando los materiales de partida, reactivo(s)
y condiciones usadas compuestos 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 200,
201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 308, 309, 310, 311, 312, 313,
314 y 315.

EJEMPLO 12**Acido [(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-fenil-fosfinico, compuesto 89**

5 El compuesto 12a (0.35 g, 1.17 mmoles) se preparó por el método descrito en *Aust. J. Chem.* 1983, 36, 2517-2536. Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y el procedimiento A, utilizando el compuesto 12a en vez del compuesto 1c, el compuesto 89 se preparó como un sólido blanco:

10 CLAR: 4.19 min;
EM (ES) m/z 490 (MH⁺).



15

EJEMPLO 13**Acido [(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-carboxílico, compuesto 84**

20

Una corriente de isobutileno (g) El compuesto 13b se introdujo en una suspensión del compuesto 13a (1.07 g, 4.71 mmoles) en acetona (15 ml) que contenía H₂SO₄ (0.026 ml, 0.94 mmoles). Después de 40 minutos, la

solución turbia se tapó y se agitó durante la noche. La reacción se vació en NaOH 1N (ac), y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar el compuesto 13c (1.20 g):

CLAR: 4.37 min.

A una solución de diisopropilamina (0.26 ml, 1.84 mmoles) en THF (7 ml) a -40°C se añadió una solución 2.5M de n-BuLi en hexanos (0.74 ml, 1.84 mmoles). La temperatura se redujo a -70°C , y una solución del compuesto 13c (0.38 g, 1.34 mmoles) en THF (7 ml) se añadió lentamente gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 min, tiempo al cual una solución del compuesto 1d (0.24 g, 1.41 mmoles) en THF (7 ml) se añadió gota a gota. Después de 45 minutos, la reacción se extinguió con 3 ml de NH_4Cl (ac), después se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-10% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto 13d (0.18 g):

CLAR. 4.73 min,

EM (ES) m/z 452 (MH^+).

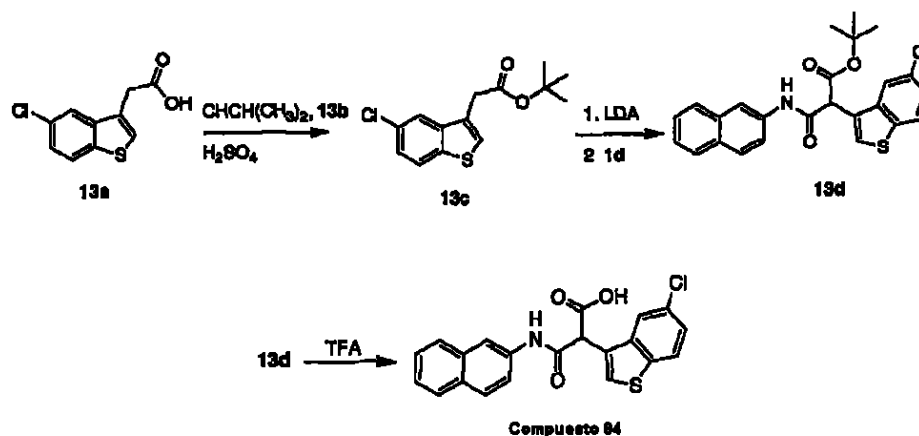
Una solución del compuesto 13d (0.10 g, 0.22 mmoles) en 1 ml de 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ se dejó reposar durante 65 min. La solución se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente y el residuo se

mantuvo bajo vacío a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se disolvió en CH₃CN, se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituró a partir de éter dietílico a temperatura ambiente, y el sólido blanco se recogió para dar el compuesto 84 (0.023 g) como un sólido color canela

CLAR 4 16 min,

EM (ES) m/z 396 (MH⁺),

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 5.33 (s, 1 H), 7.39-7.59 (traslape m, 4H), 7.82-7.91 (traslape m, 4H), 8.02-8.08 (traslape m, 2H), 8.31 (s, 1 H), 10.63 (s, 1H).



EJEMPLO 14

Carbamato de [(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metilo], compuesto 80

El compuesto 14d se preparó a partir del compuesto 14a por los

métodos descritos en, *J Med Chem* 1989, 32 (12), 2548-2554 y *J Het Chem* 1998, 25,1271

CLAR: 3.95 min.

El compuesto 14d fue convertido al compuesto 14e usando el
5 método descrito en *Eur. J Med. Chem.* 2001, 36 (1), 55-62) El compuesto
14e se oxidó con dióxido de selenio, para dar el compuesto 14f usando el
método descrito en la patente británica 1399089 (1971)

CLAR: 3.78 min;

EM (ES) m/z 239 (MH^+)

10 A una solución del compuesto 14f (2.0 g, 8.22 mmoles), el
compuesto 14g (1.18 g, 8.22 mmoles), y HOBt (1.11 g, 8.22 mmoles) en DMF
(15 ml) se añadió DCC (1.69 g, 8.22 mmoles) y la reacción se agitó durante 48
hr La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró bajo alto vacío a
temperatura ambiente El residuo se purificó por trituración a partir de CH_3CN
15 en ebullición para dar el compuesto 14h (1.41 g) como un polvo amarillo
brillante:

CLAR: 4.91 min;

EM (ES) m/z 364 (MH^+).

A una suspensión del compuesto 14h (1.02 g, 2.79 mmoles) en
20 20 ml de 1:1 THF/MeOH se añadió $NaBH_4$ (0.32 g, 8.42 mmoles). La reacción
se agitó durante 1 hr, después se extinguió con HCl 1N (5 ml). El volumen se
redujo aproximadamente 50% bajo presión reducida a temperatura ambiente y
la solución se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por recristalización a partir de CH_3CN , para dar el compuesto 14i (0.70 g).

- 5 CLAR: 4.18 min;
 EM (ES) m/z 368 (MH^+).

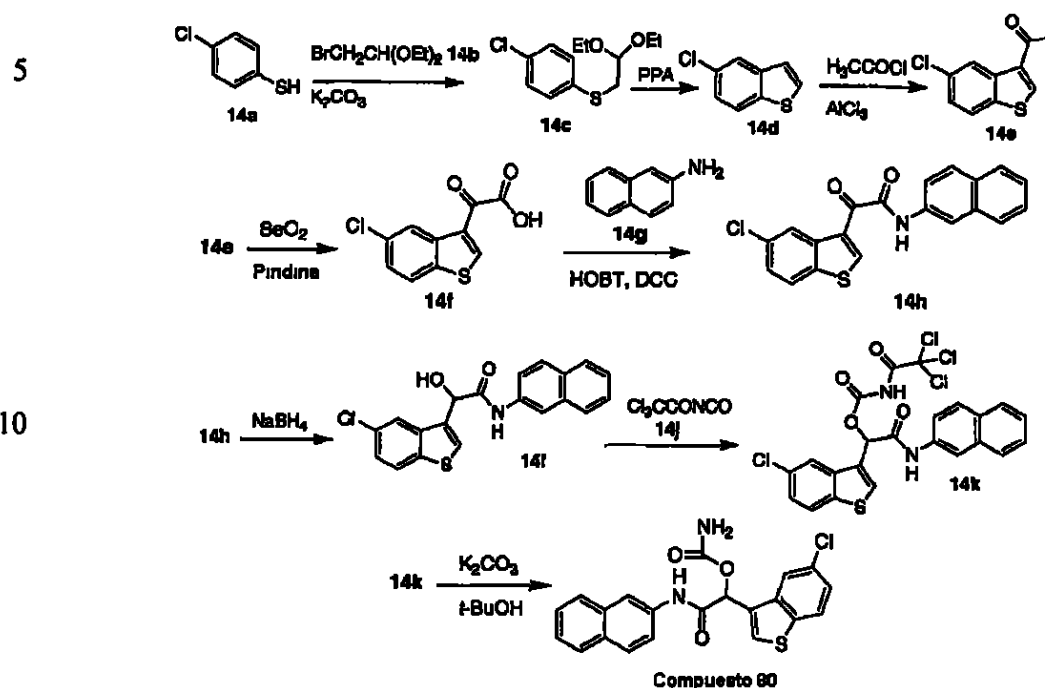
A una suspensión del compuesto 14i (0.25 g, 0.68 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C , se añadió el compuesto 14j (0.11 ml, 0.88 mmoles). Después de agitarse durante 3 hr a temperatura ambiente, un sólido blanco se
10 recogió y se enjuagó con un volumen mínimo de CH_2Cl_2 , después se secó bajo N_2 /vacío para dar 0.36 g del compuesto 14k:

- CLAR: 4.56 min;
 EM (ES) m/z 554 (MH^+).

Una suspensión del compuesto 14k (0.36 g, 0.65 mmoles) en
15 K_2CO_3 acuoso saturado (6 ml) y $t\text{-BuOH}$ (3 ml) se puso a reflujo durante 2 hr, después se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. La reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, se trató con aqueous HCl 1N (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4),
20 se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar el compuesto 80 (0.105 g):

- CLAR: 4.29 min;
 EM (ES) m/z 410 (MH^+),

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.16 (s, 1H), 7.38-7.49 (trasape m, 3H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.77-7.86 (trasape m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.13 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 10.02 (s, 1H).



EJEMPLO 15

2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-3-hidroxi-N-naftalen-2-il-propionamida,

compuesto 136

20 Una suspensión del compuesto 8b (1.23 g, 3.27 mmoles) en 1,4-dioxano/metanol (1:1, 50 ml) a -78°C se saturó con HCl (g). La mezcla se mantuvo a -20°C durante la noche, después se concentró bajo vacío, de tal manera que la temperatura permaneció por debajo de 20°C . El residuo se

dividió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, y el residuo resultante se recrystalizó a partir de CH_3CN para dar el compuesto 15a (1.47 g) como un polvo blanco:

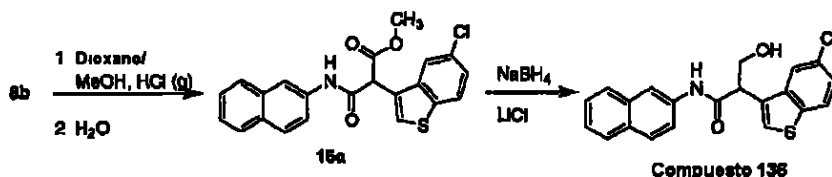
5 CLAR: 4.31 min.

A una solución del compuesto 15a (0.23 g, 0.56 mmoles) en THF (5 ml) se añadió NaBH_4 (0.043 g, 1.12 mmoles), LiCl (0.048 g, 1.12 mmoles), y EtOH (10 ml). La reacción se agitó durante 90 min, después se extinguió con varias gotas de HCl 1N (ac). La mezcla se enfrió a -10°C y se trató con 10 ml
10 de HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc (4x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con CH_3CN para dar el compuesto 136 (0.14 g) como un sólido blanco nieve:

15 CLAR. 4 11 min;

EM (ES) m/z 382 (MH^+);

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 3.69-3.75 (m, 1 H), 4.11-4.19 (m, 1H),
4.33-4.37 (m, 1H), 5.17 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 1H),
7.76 (s, 1H), 7.80-7.88 (m, 3H), 8.05 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J = 2$ Hz),
20 8.35 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).



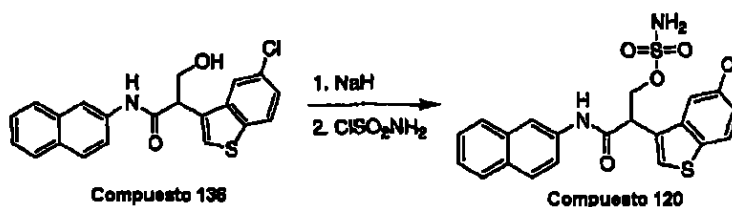
EJEMPLO 16**Ester 2-(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-2-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etílico de
ácido sulfámico, compuesto 120**

5 A una suspensión de 95% de NaH (0.017 g, 0. 68 mmoles) en
DMF (2 ml) a 0°C se añadió una solución del compuesto 136 (0.10 g, 0 26
mmoles) en DMF (2 ml) gota a gota. La suspensión se agitó a 0°C durante 1
h, después se añadió cloruro de sulfamoilo (0.067 g, 0 58 mmoles) con un
sólido. Después de agitarse durante 1 hr a 0°C, la mezcla se trató con exceso
10 de cloruro de sulfamoilo. Después de agitarse durante la noche, la reacción se
extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) Las fases orgánicas
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se
concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente El residuo se
purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-40%
15 EtOAc/hexanos) para dar el compuesto 120 (0.10 g) como una espuma
blanca.

CLAR: 4.12 min;

EM (ES) m/z 461 (MH⁺);

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 4.29-4.34 (m, 1 H), 4 65-4 75 (m, 2H),
20 7.39-7.50 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 1 H), 7 81-7 90 (m, 4H), 8.09 (d, 1H, J=8
5Hz), 8.215 (d, 1 H, J = 2 Hz), 8.34 (s, 1 H), 10 55 (s, 1 H)



5

EJEMPLO 17

**Acido [4-{[1-(naftalen-2-carbonil)-piperidin-4-carbonil]-amino}-
haphthalen-2-ilcarbamoil]-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, compuesto 8**

10 Una solución del compuesto 17a (10 g, 45 9 mmoles) en MeOH (200 ml) se añadió a 10% de Pd/C y se hidrogenó durante 3.5 hr a 2 81-3.51 kg/cm². La mezcla se filtró (elite) y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, y el material resultante se trituró con EtOAc para dar el compuesto 17b como un sólido negro crudo. El compuesto 17b (1 36 g, aprox.

15 8.61 mmoles) se disolvió en DMF (20 ml) y TEA (1.32 ml, 9.46 mmoles). A esta solución se añadió 2-(ter-butoxicarboniloximino)-2-fenilacetoneitrilo, (BOC-ON) (2.33 g, 9 46 mmoles), y la reacción se calentó a 55 °C durante la noche. La solución se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de sílice gel. El producto crudo se agitó con, CH₂Cl₂

20 y se filtró para dar 0 18 g del compuesto 17c:

CLAR: 2. 68 min;

EM (ES) m/z 259 (MH⁺)

Una solución de isonipecotamato de etilo, el compuesto 17d

(2.04 g, 13.0 mmoles), y DIPEA (2.3 ml, 13.0 mmoles) en 10 ml de CH_2Cl_2 se trató con cloruro de 2-naftoilo, el compuesto 17e (2.48 g, 13.0 mmoles). Después de agitarse durante 1.5 hr, la mezcla se lavó subsecuentemente con HCl 1N (2 x 10 ml), Na_2CO_3 saturado (ac) (2 x 10 ml), y salmuera (10 ml). La
5 fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (41 ml) y se trató con una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.63 g, 39 mmoles) en 5 ml de agua. Después de 2 hr, la reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, y el residuo se acidificó con HCl 1N (ac), y se extrajo
10 con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar 3.57 g del compuesto 17g.

CLAR: 2.77 min;

EM (ES) m/z 284 (MH^+).

15 A una solución del compuesto 17c (0.18 g, 0.70 mmoles), el compuesto 17g (0.20 g, 0.70 mmoles), y HOBt (0.094 g, 0.70 mmoles) en DMF (8 ml) se añadió DCC (0.14 g, 0.70 mmoles) y la reacción se agitó durante 6d. La mezcla se filtró, se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, y el residuo se suspendió en un volumen mínimo de
20 CH_2Cl_2 , y se filtró nuevamente. La solución clara se lavó con KHSO_4 1N (ac) y la fase orgánica se filtró y se lavó secuencialmente con Na_2CO_3 saturado (ac) y salmuera. La fase orgánica después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se

purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-3% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto 17h (0.20 g, 0.382 mmoles). Una solución de 17h en TFA (3 ml) se agitó durante 50 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente y el residuo se suspendió en CH₂Cl₂, se lavó con Na₂CO₃ saturado (2 x 5 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar 0.17 g del compuesto 17i.

A 100 ml de THF y n-BuLi 2.5 M (79.2 ml, 0.198 mol) a -78°C se añadió gota a gota una solución del compuesto 17j (50 g, 0.18 mol). Después de 30 minutos, se hizo burbujear CO₂ a través de la reacción durante 1 hr, punto después del cual la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla enfriada en baño de hielo se extinguió con exceso de Na₂CO₃ saturado (ac), y los solventes volátiles se removieron bajo presión reducida a temperatura ambiente. La solución resultante se lavó con Et₂O (3x), se acidificó con HCl 3N (ac), y se extrajo con EtOAc (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron (elite), y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar 32.59 g del compuesto 17k:

CLAR 3.06 min,

EM (ES) m/z 323 (MH⁺)

El compuesto 17k (0.13 g, 0.40 mmoles) se agitó con 1 ml de cloruro de tionilo durante 30 min y la mezcla se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trató con hexanos y se

concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente nuevamente. El residuo se disolvió en THF (5 ml), a -78°C , se trató con una solución del compuesto 17i (0.17 g, 0.40 mmoles) en piridina (3.5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se lavó secuencialmente con KHSO_4 1N (ac), Na_2CO_3 saturado (ac) (3 x 5 ml), y salmuera (5 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía de placa preparativa (75% de EtOAc/hexanos) para dar 0.11 g del compuesto 171.

CLAR: 4.02 min;

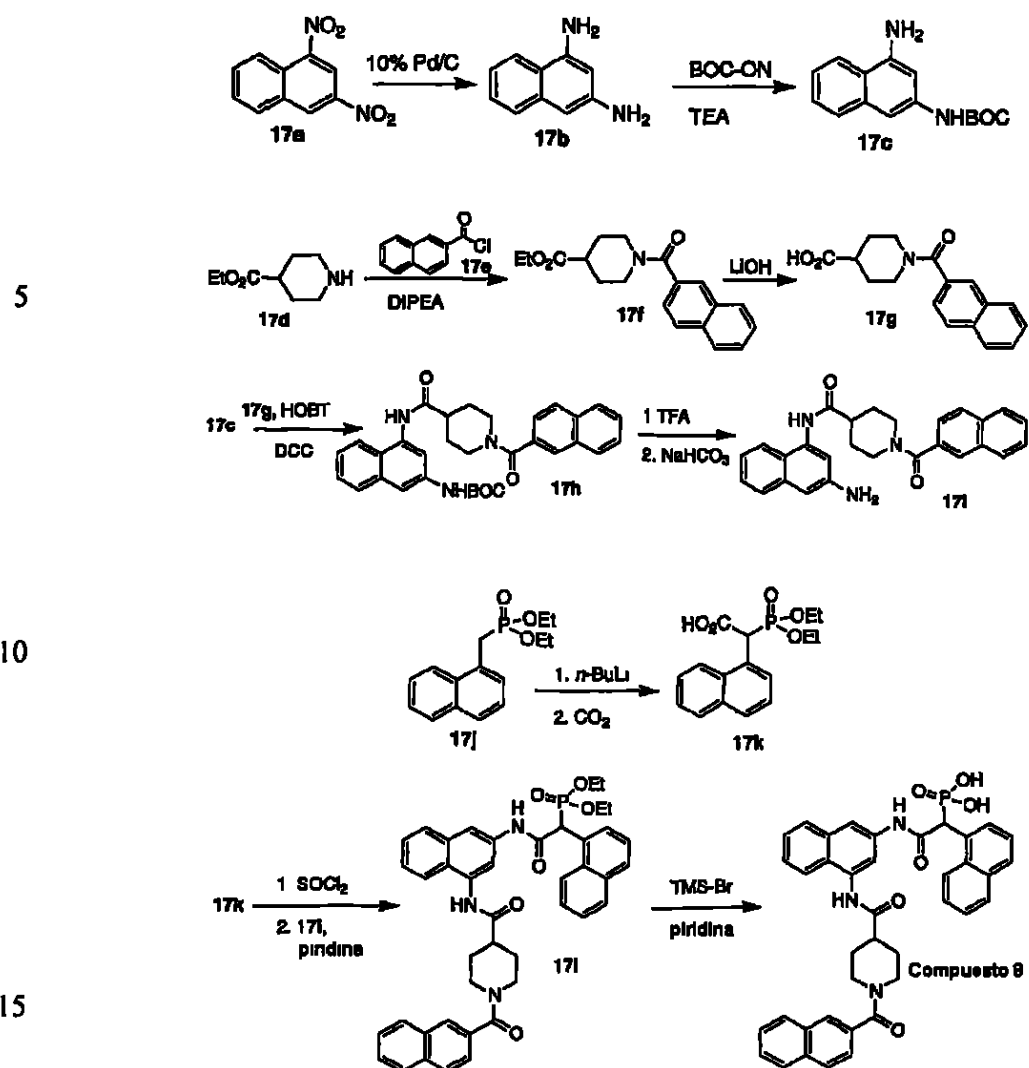
EM (ES) m/z 728 (MH^+)

El compuesto 171 fue desetilado por el procedimiento A para dar el compuesto 8 (0.063 g).

CLAR: 3.91 min;

EM (ES) m/z 424 $\{\text{M} - [\text{COCH}(\text{1-Naf})\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2]\}$

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.6-2.2 (br traslape m, 4H), 2.7-3.3 (br traslape m, 3H), 3.6-4.0 (br m, 1H), 4.45-4.75 (br m, 1H), 5.32 (d, 1H, $J = 24$ Hz), 7.39-7.60 (traslape m, 8H), 7.79-8.0 (traslape m, 9H), 8.24 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 8.38 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 9.95 (s, 1H), 10.6 (s, 1H).



EJEMPLO 18

Acido [(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoi)-metil]- fosfónico, compuesto 63

20

A una mezcla agitada de 95% de hidruro de sodio (0.35 g, 13.85 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C se añadió una solución de 4-cloroindol,

compuesto 18a (0.35 g, 6.59 mmoles) en THF (3 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió yoduro de metilo (1.03 g, 7.26 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se extinguió con NaHCO_3 saturado (ac), los compuestos volátiles se removieron bajo presión reducida a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron (elite), y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar 1.11 g del compuesto 18b como un aceite.

CLAR: 3.37 min, 77%.

10 A una suspensión agitada del compuesto 18b (1.09 g, 6.59 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió el compuesto 18c (1.58 g, 8.57 mmoles). Después de agitarse durante la noche, el sólido se recogió y se enjuagó secuencialmente con CH_2Cl_2 y Et_2O . El sólido se disolvió en NaOH 1N (ac) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron (elite), y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar 0.95 g de compuesto 18d como un aceite claro.

CLAR: 1.18 min, 97%;

EM (ES) m/z 223 (MH^+).

20 A una solución agitada del compuesto 18b (0.944 g, 4.24 mmoles) en EtOH (10 ml) a 0 °C se añadió yoduro de metilo (0.66 g, 4.66 mmoles). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, un sólido se recogió por filtración y se enjuagó secuencialmente con EtOH y Et_2O .

para dar 1.46 g del compuesto 18e como un sólido blanco:

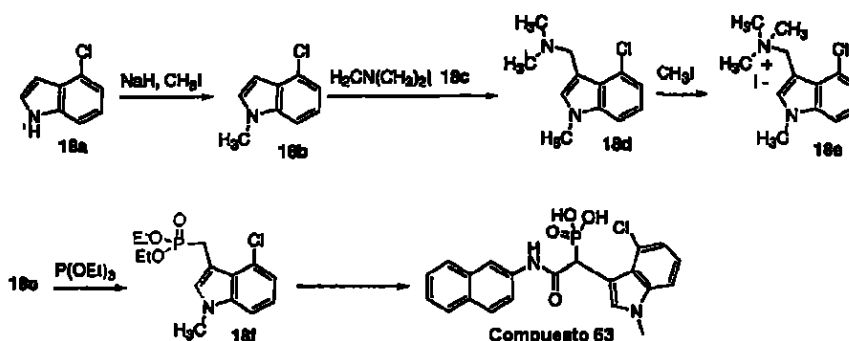
CLAR: 1.93 min, 68%.

Una mezcla del compuesto 18e (1.0 g, 2.74 mmoles) en fosfito de trietilo (8 ml) se puso a reflujo durante la noche y se concentró bajo alto vacío a 90°C. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró (elite), y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-1% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 0.82 g del compuesto 18f como un aceite:

CLAR: 3.39 min;

EM (ES) m/z 316 (MH⁺).

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para la conversión del compuesto 1c al compuesto 9, incluyendo desetilación por el procedimiento A, el compuesto 18f fue convertido al compuesto 63.



Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 18, se

prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

5

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
3	429	58	429
11	413	62	433 (MH ⁻)
13	471 (MH ⁻)	65	420
22	395	74	425
27	497	77	423
52	451 (M + Na)	116	396

EJEMPLO 19

10

Acido {(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-[2-(4-fluoro-fenil)-vinilcarbamol]}-metil}-fosfónico, compuesto 4

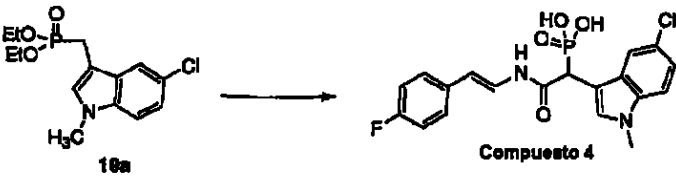
Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 18, utilizando 5-cloroindol en vez de 4-cloroindol, se preparó el compuesto 19a.

15

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 11, se preparó el compuesto 4:

CLAR: 3.60 min,
EM (ES) m/z 423 (MH⁺).

20



EJEMPLO 20

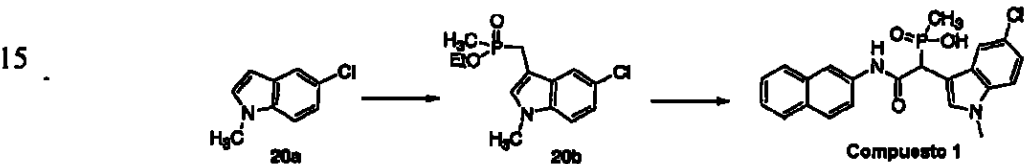
Acido [(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-metil-
fosfinico, compuesto 1

5 Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 18, utilizando 5-cloroindol en vez de 4-cloroindol, se preparó el compuesto 20a.

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 18, utilizando el compuesto 20a en vez del compuesto 18b, se preparó el compuesto 20b.

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 1 seguido por
10 desetilación por el procedimiento A, el compuesto 20b fue convertido al compuesto 1:

CLAR: 3.77 min, 97%;
EM (ES) m/z 427 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden ser
preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida,
20 reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 20, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
6	419 (MH ⁻)	7	439

EJEMPLO 21

Acido 1-metil-3-[(naftalen-2-ilcarbamoyl)-fosfono-metil]-1H-indol-5-carboxílico, compuesto 56

5 Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 18, se preparó el compuesto 21a. A una solución de n-BuLi 2.5 M en hexanos (0.56 ml, 1.40 mmoles) en THF (2 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución del compuesto 21 a (0.27 g, 0.79 mmoles) en THF (1 ml). Después de agitarse durante 45 minutos adicionales, el compuesto 1d (0.15 g, 0.87 mmoles) en 10 THF (1.5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla. Después de que se completó la adición, la solución se agitó a -78°C durante 2 h. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se añadió exceso de NaHCO₃ saturado (ac), y el sólido se recogió por filtración. El sólido se enjuagó (THF), y se secó con aire para dar el compuesto 21 b (0.12 g):

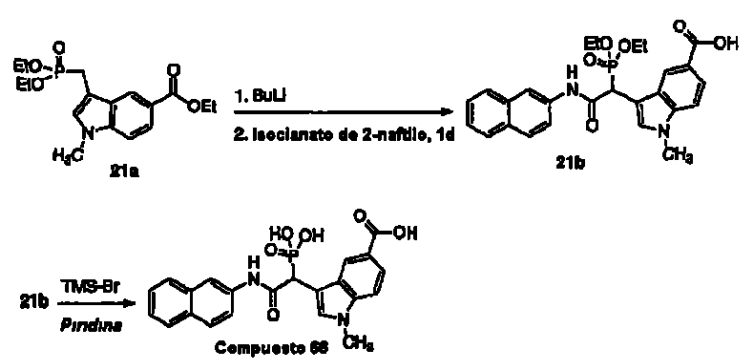
15 CLAR: 3.77 min.

El compuesto 21 b (0.060 g, 0.12 mmoles) fue desetilado por el procedimiento A para dar el compuesto 56 (0.042 g).

CLAR: 3.19 min;

EM (ES) m/z 420 (M-H₂O).

5



EJEMPLO 22

Acido [[5-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-(naftalen-2-ilcarbamoil)-

10

metil]-fosfónico, compuesto 98

El compuesto 22a (0.27 g, 0.75 mmoles), preparado por el método de *Synlett* Jan. 1994, 93, se metiló como se describe en el ejemplo 18 para dar 0.27 g del compuesto 22b.

15

CLAR: 3.65 min, 96.5%;

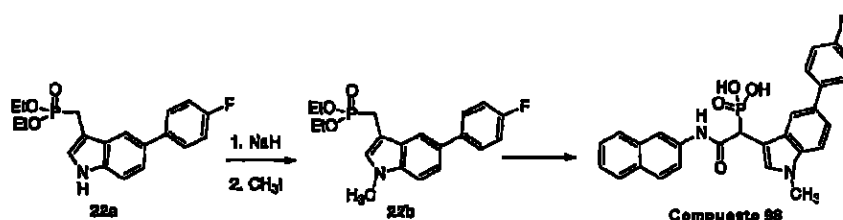
EM (ES) m/z 362 (MH⁺)

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 1, seguido por desetilación, procedimiento A, el compuesto 22b fue convertido al compuesto 98:

20

CLAR: 4.46 min;

EM (ES) m/z 487 (MH⁺)



5

EJEMPLO 23

Acido [(naftalen-2-ilcarbamoi)-(1-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-fosfónico,
compuesto 128

- 10 Una mezcla del compuesto 23a (5.0 g, 29 mmoles), óxido de cobre (II) (4.9 g, 63 mmoles), carbonato de potasio (5.0 g, 36 mmoles), y bromobenceno (30 ml) se puso a reflujo durante 13 hr. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró (dicalite) y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituró con hexanos para dar
- 15 5.2 g del compuesto 23b con un sólido café:

CLAR: 4.44 min, 93%,

EM (ES) m/z 252 (MH⁺).

- A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (1.0 g, 26 mmoles) en THF (30 ml) se añadió el compuesto 23b (5.2 g, 20 mmoles) en THF (25
- 20 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 1 hr, después se extinguió a 0°C con Na₂SO₄ húmedo. La mezcla se diluyó con THF y se filtró (dicalite). El filtrado se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 25% de

EtOAc/hexanos) para dar 2.7 g del compuesto 23c como un sólido blanco:

CLAR: 3.62 min, 99%,

EM (ES) m/z 224 (MH^+).

A una solución del compuesto 23c en DMF (15 ml) y CCl_4 (4 ml)
 5 a 0°C se añadió trifenilfosfina (3.4 g, 13 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, se disolvió en EtOAc y se hizo pasar a través un tapón corto de gel de sílice (30% EtOAc/hexanos) para dar 1.3 g del compuesto 23d:

10 CLAR: 4.19 min, 91%;

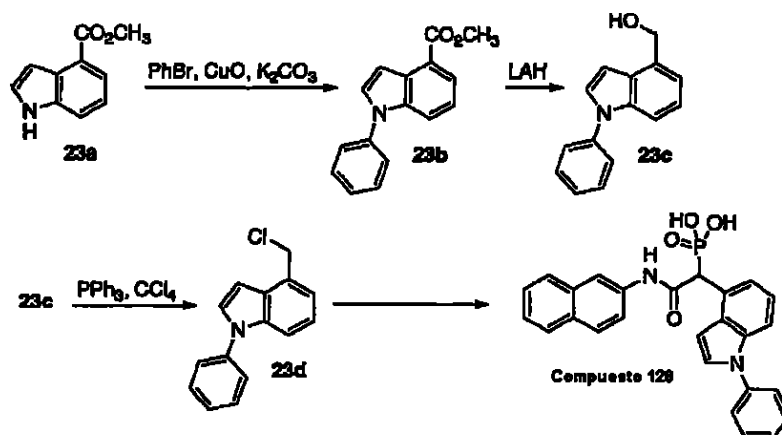
EM (ES) m/z 513 (MH^+).

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando el compuesto 23d en vez del compuesto 1a, se preparó el compuesto 128:

CLAR: 4.23 min, 83%;

15 EM (ES) m/z 479 ($M + Na$).

20



EJEMPLO 24

Acido metil-{(naftalen-2-ilcarbamoil)-[2-(4-fenil-piperidin-1-carbonil)-benzo[b]tiefen-3-il]-metil}-fosfínico, compuesto 32

5 El compuesto 24a se preparó de conformidad con los procedimientos descritos en JACS 1963, 6, 711-716 y JACS 1971, 93 (12), 2897-2904.

A una solución de n-BuLi 2.5 M en hexanos (8.5 ml, 21.2 mmoles) y THF (33 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución del
10 compuesto 24a (3.52 g, 18.4 mmoles) en THF (33 ml). Después de agitar la suspensión amarilla resultante durante 45 min, dicarbonato de di-ter-butilo (4.14 g, 19.0 mmoles) en THF (33 ml) se añadió gota a gota a la mezcla. Después de que se completó la adición, se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente, después se extinguió con 50 ml de NH₄Cl saturado
15 (ac). Las capas se separaron, y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0 a 75% de EtOAc/hexanos) para dar 3.68 g del compuesto 24b:

20 CLAR 2.74 min, 90%;

EM (ES) M/Z (MH⁺) = 292.

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 18, utilizando el compuesto 24b (3.68 g, 12.65 mmoles) en vez del compuesto 18d, y

dietilmetilfosfonito para fosfito de trietilo, se preparó el compuesto 24c (3.36 g):

CLAR: 3.67 min

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 1, seguido por
5 desetilación, procedimiento A, el compuesto 24c (3.36 g, 9.5 mmoles) fue
convertido al compuesto 24d (2.18 g):

CLAR: 4.24 min;

EM (ES) m/z 524 (MH^+).

Al compuesto 24d (2.18 g, 4.17 mmoles) se añadió 5 ml de TEA.

10 Después de 50 minutos, la mezcla se concentró bajo presión reducida a
temperatura ambiente y el residuo se purificó por cromatografía en columna
instantánea (sílice, 0 a 20% de MeOH/EtOAc) para dar 0.30 g del compuesto
24e.

CLAR: 3.63 min, 91%;

15 EM (ES) m/z 468 (MH^+)

A una solución del compuesto 24e (0.20 g, 0.43 mmoles), el
compuesto 24f (0.07 g, 0.45 mmoles), y HOBt (0.061 g, 0.45 mmoles) en
DMF (2 ml) se añadió DCC (0.093 g, 0.45 mmoles). Después de 1 hr, la
mezcla de reacción se filtró, el residuo se suspendió en un volumen mínimo
20 de CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se lavó secuencialmente con HCl 1N (2X),
 Na_2CO_3 acuoso al 10%, y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se
concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se
purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-60% de

EtOAc/heptano) para dar 0 12 g del compuesto 24g:

CLAR: 4 44 min,

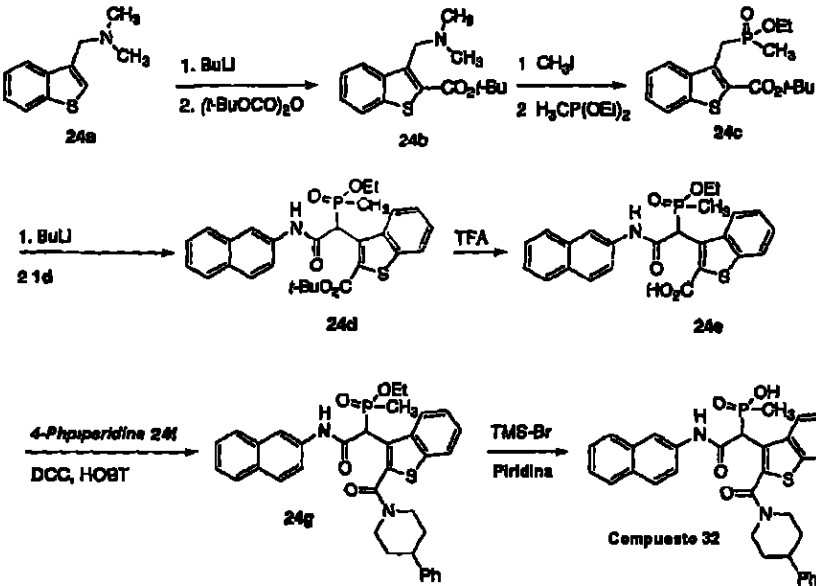
EM (ES) m/z 611 (MH⁺).

El compuesto 24 g (0 12 g, 0 197 mmoles) fue desetilado por el
5 procedimiento A para dar el compuesto 32 (0.086 g):

CLAR 4.49 min, 92%,

EM (ES) m/z 583 (MH⁺)

10



15

Otros compuestos de la presente invención pueden ser
preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida,
reactivo(s) y condiciones usadas Al usar el procedimiento del ejemplo 24, se
20 prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
38	611 (MH ⁺)	121	438 (MH ⁺)
44	640 (MH ⁺)	130	529
50	599 (MH ⁺)		

EJEMPLO 25**Acido [(5-cloro-benzo[*b*]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-(3-fenil-propil)-fosfinico, compuesto 36**

5 El compuesto 25a se preparó de conformidad con los procedimientos descritos en JACS 2002, 124, 9386-9387 y J *Organomet.Chem.* 2002, 643-644,154-163.

A una solución del compuesto 25a (0.51 g, 2.58 mmoles) en THF (10 ml) a -78°C se añadió una solución de n-BuLi 2.5 M en hexanos (1.29 ml, 10 3.22 mmoles). Después de agitarse durante 30 min, una solución del compuesto la (0.225 g, 0.86 mmoles) en THF (7ml) se añadió gota a gota. Después de 35 min, la reacción se extinguió con exceso de NH₄Cl saturado (ac), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron 15 (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-30% de EtOAc/hexanos) para dar 0.070 g del compuesto 25b.

CLAR. 3.93 min, 88%;

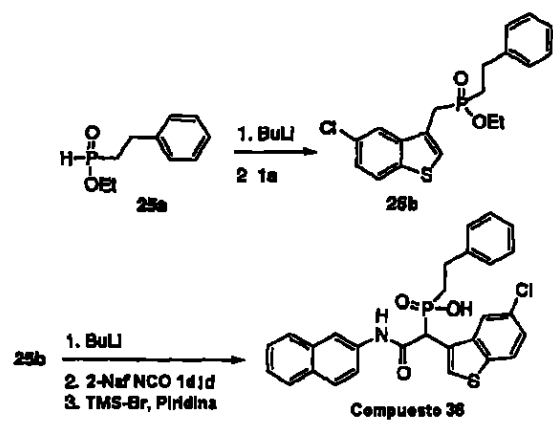
EM (ES) m/z 379 (MH⁺)

20 Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 1 con desetilación, procedimiento A, el compuesto 25b fue convertido al compuesto 36:

CLAR: 4.70 min, 90%;

EM (ES) m/z 520 (MH⁺).

5



10

Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 25, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

15

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
34	488	48	534
39	578	51	548
40	582	53	562 (MH-)
43	548 (MH-)		

EJEMPLO 26

Ester metílico de ácido 3-(2-naftalen-1-il-2-fosfono-acetilamino)-naftalen-2-carboxílico, compuesto 75

20

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 17, el compuesto 17k fue convertido al compuesto 75:

CLAR: 4 13 min;

EM (ES) m/z 450 (MH⁺)

Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 26, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional

Comp	EM (MH ⁺)
139	478

EJEMPLO 27

10 **Acido [(3-bencilcarbamoiloximetil-naftalen-2-ilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, compuesto 72**

A una suspensión del compuesto 75 (7.6 g, 15.03 mmoles) en THF (150 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (90 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió a 0°C, se extinguió con NH₄Cl saturado (ac), y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron (Celite), se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (0-3% de MeOH/CH₂Cl₂). El producto se recrystalizó a partir de MeOH para dar el compuesto 27a (1.85 g) como un sólido cristalino:

CLAR. 3.66 min,

EM (ES) m/z 478 (MH^+).

A una solución del compuesto 27a (0.30 g, 0.63 mmoles) en THF (4 ml) se añadió trietilamina (28 μ l, 0.20 mmoles) seguido por isocianato de bencilo (0.084 g, 0.63 mmoles) en THF (2 ml) gota a gota. El matraz se envolvió con papel aluminio y se agitó a temperatura ambiente durante 96 hr. Se añadieron isocianato de bencilo adicional (0.042 g, 0.032 mmoles) y trietilamina (60 μ l, 0.43 mmoles) y la reacción se agitó durante 48 hr adicionales. La mezcla se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó secuencialmente con $KHSO_4$ 1N (ac) (2x), salmuera, se secó (Na_2SO_4), después se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-3% de MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 0.22 g del compuesto 27b:

CLAR: 4.19 min, 95%;

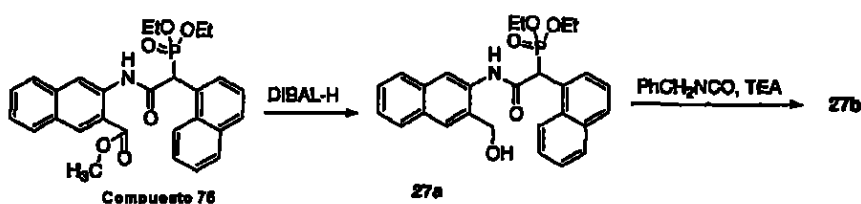
EM (ES) m/z 611 (MH^+).

El compuesto 27b (0.22 g, 0.36 mmoles) fue desetilado por el procedimiento A para dar el compuesto 72 (0.16 g):

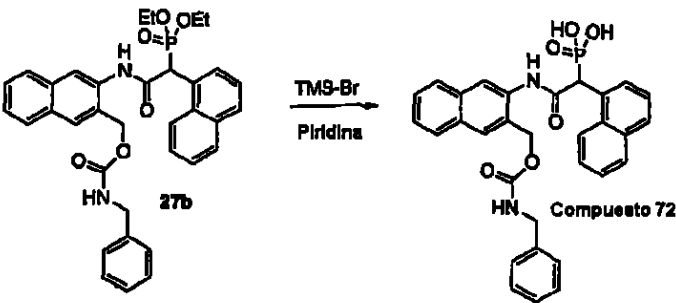
CLAR: 3.80 min;

EM (ES) m/z 555 (MH^+)

20



5



Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 27, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

10

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
97	541	108	591
100	631 (MH ⁻)		

EJEMPLO 28

15 Acido {[3-(2-bencilcarbamoil-vinil)-naftalen-2-ilcarbamoil]-naftalen-1-il-metil}-fosfónico, compuesto 109

Una solución del compuesto 27a (3.9 g, 8.1 mmoles) en CHCl₃ (50 ml) se trató con MnO₂ activado (7.0 g, 80 mmoles) y se agitó durante 48 hr. La mezcla se filtró (Celite), y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trituró con Et₂O para obtener 3 g del compuesto 28a como un polvo amarillo:

CLAR: 4.35 min,

EM (ES) m/z 476 (MH^+).

Una solución del compuesto 28a (1.0 g, 2.0 mmoles),
trifenilfosforanilidenacetato de metilo (1.5 g, 4.5 mmoles), y THF (25 ml) se
puso a reflujo durante 7 hr, después se concentró bajo presión reducida a
5 temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna
instantánea (sílice, 5% de MeOH/ CH_2Cl_2) para obtener 1.4 g del compuesto
28b:

CLAR: 4.33 min,

EM (ES) m/z 531 (MH^+)

10 A una solución del compuesto 28b (1.0 g, 1.89 mmoles) en 3:1
dioxano- H_2O (20 ml) se añadió LiOH (0.18 g, 7.50 mmoles) y la mezcla se
agitó durante 3 hr. Las capas se separaron, y la capa acuosa se acidificó con
HCl 3N y se extrajo repetidamente con EtOAc. Los extractos orgánicos
combinados se secaron (Na_2SO_4), y se filtraron. El filtrado se concentró bajo
15 presión reducida a temperatura ambiente para dar 0.52 g del compuesto 28c
con una espuma blanca.

CLAR: 3.89 min, 70%;

EM (ES) m/z 518 (MH^+).

Una solución del compuesto 28c (0.40 g), bencilamina (0.10 g,
20 0.93 mmoles) y HOBt (0.104 g, 0.77 mmoles) en DMF (5 ml) se trató DCC
(0.16 g, 0.77 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 24 hr,
después se filtró (elite) y se concentró bajo presión reducida a temperatura
ambiente. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó secuencialmente con

NaHCO₃ saturado (ac), H₂O, KHSO₄ 1N (ac) y H₂O, después se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 0.22 g del compuesto 28d:

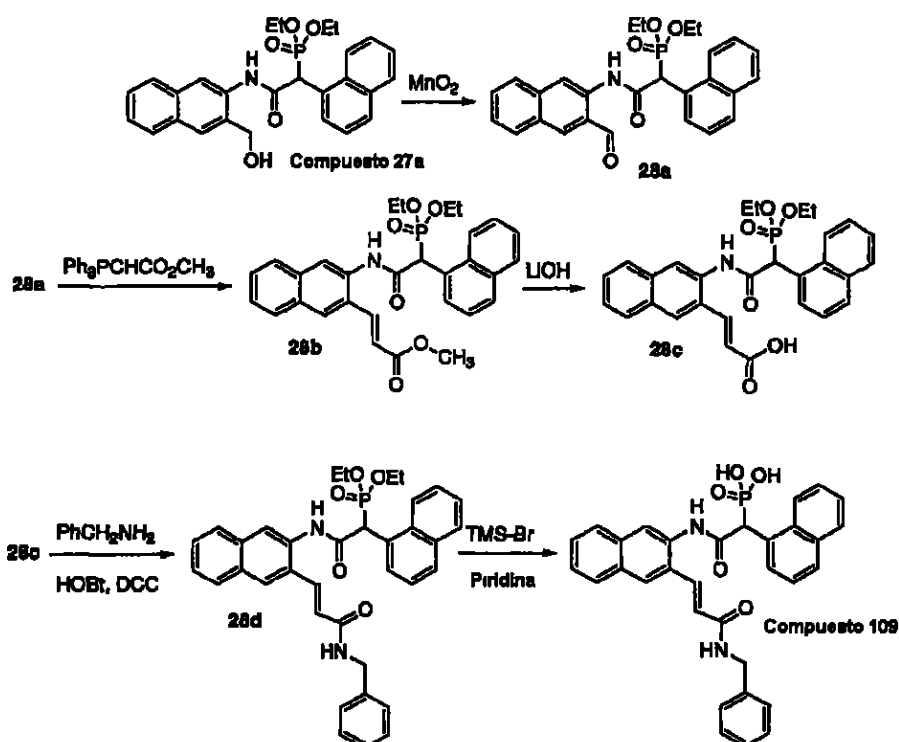
EM (ES) m/z 607 (MH⁺).

5 El compuesto 28d fue desetilado por el procedimiento A para dar el compuesto 109:

CLAR: 3.64 min;

EM (ES) m/z (MH⁺) = 551.

10



15

20

EJEMPLO 29**Acido [(3-ciclohexilaminometil-naftalen-2-ilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil]-
fosfónico, compuesto 70**

5 A una solución agitada del compuesto 28a (0.125 g, 0.263
mmoles) y ciclohexilamina (0.031 g, 0.316 mmoles) en DCE (4 ml) se añadió
NaB(OAc)₃H (0.111 g, 0.526 mmoles) y ácido acético glacial (0.017 g, 0.316
mmoles) y la mezcla se agitó durante 48 hr. La reacción se trató con NaOH
3N, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y los
10 extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄),
se filtraron (elite), y se concentraron bajo presión reducida a temperatura
ambiente. El residuo se trató con HCl 1N (ac), y el sólido se recogió, se
enjuagó con agua, y se secó con aire. El producto se disolvió en CH₃CN, se
precipitó con Et₂O, y el sólido se recogió y se enjuagó con Et₂O para dar 0.084
15 g del compuesto 29a

CLAR: 3.27 min;

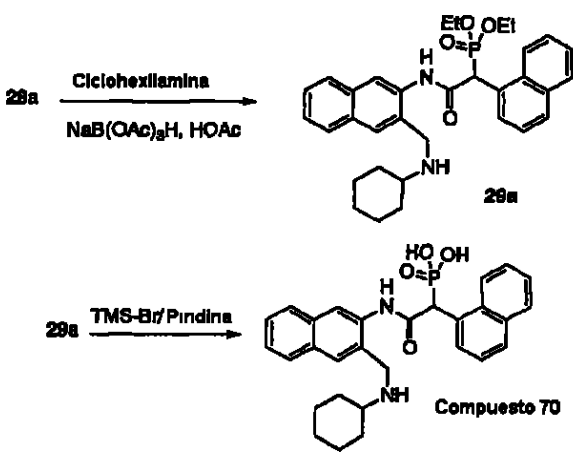
EM (ES) m/z 5, 59 (MH⁺).

A partir del compuesto 29a (0.079 g) se preparó el compuesto 70
por desetilación, procedimiento A. El producto crudo se disolvió en 1:1 de
20 CH₂Cl₂/TFA y se concentró. El residuo se agitó con Et₂O, y el sólido se
recogió y se enjuagó con Et₂O para dar el compuesto 70 (0.046 g):

CLAR 2.91 min,

EM (ES) m/z 503 (MH⁺).

5



10

Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 29, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

15

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
90	517	117	541
92	549	124	489
107	511	126	539
110	575 (M+Na)	133	507
112	667	142	525

20

EJEMPLO 30

Acido {[3-({metil-[1-(naftalen-2-carbonil)-piperidin-4-il]-amino}-metil)-naftalen-2-ilcarbamoil]-naftalen-1-il-metil}-fosfónico, compuesto 102

Al usar el procedimiento del ejemplo 29, utilizando (4-metilamino-piperidin-1-il)-naftalen-2-il-metanona en vez de ciclohexilamina, se preparó el compuesto 102.

CLAR: 3.12 min;

EM (ES) m/z 672 (MH⁺).

EJEMPLO 31

5 **Acido ({3-[(1-benzoil-piperidin-4-ilamino)-metil]-naftalen-2-ilcarbamoil}-
naftalen-1-il-metil)-fosfónico, compuesto 44**

Al usar el procedimiento del ejemplo 29, utilizando (4-amino-
piperidin-1-il)-fenil-metanona en vez de ciclohexilamina, se preparó el
10 compuesto 44:

CLAR: 2.84 min,

EM (ES) m/z 608 (MH⁺).

EJEMPLO 32

15 **Acido ({3-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-
carbonil]-naftalen-2-ilcarbamoil}-naftalen-1-il-metil)-fosfónico,
compuesto 60**

Al usar el procedimiento del ejemplo 17, el compuesto 17k fue
20 convertido al compuesto 32a.

A una suspensión del compuesto 32a (9.02 g, 17.9 mmoles) en
1,4-dioxano (200 ml) se añadió una mezcla de LiOH-H₂O (2.25 g, 53.6
mmoles) en agua (25 ml). La mezcla se agitó durante 4.5 hr, después se

concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se dividió entre HCl 1N y EtOAc, y la porción aciosa se extrajo con EtOAc (5x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El sólido se suspendió en MeOH, se recogió, se lavó con MeOH, y se secó bajo N_2 /vacío para dar 6.87 g del compuesto 32b como un polvo blanco:

CLAR: 3.99 min.

Una mezcla del compuesto 32b (2.85 g, 9.79 mmoles) y exceso de cloruro de tionilo se agitó hasta que la solución se volvió clara. La solución se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente, y el residuo se recogió en hexanos y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se agitó con CH_3CN , y el sólido se recogió y se secó bajo N_2 /vacío para dar 2.45 g del compuesto 32c:

CLAR: 4.10 min, 87%

Una mezcla del compuesto 32c (0.31 g, 0.66 mmoles), compuesto 32d (0.33 g, 1.311 mmoles; *J Med Chem* 1987, 30 (5), 814-819) en CH_3CN (15 ml) se puso a reflujo durante 1 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-3% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 0.38 g del compuesto 32e.

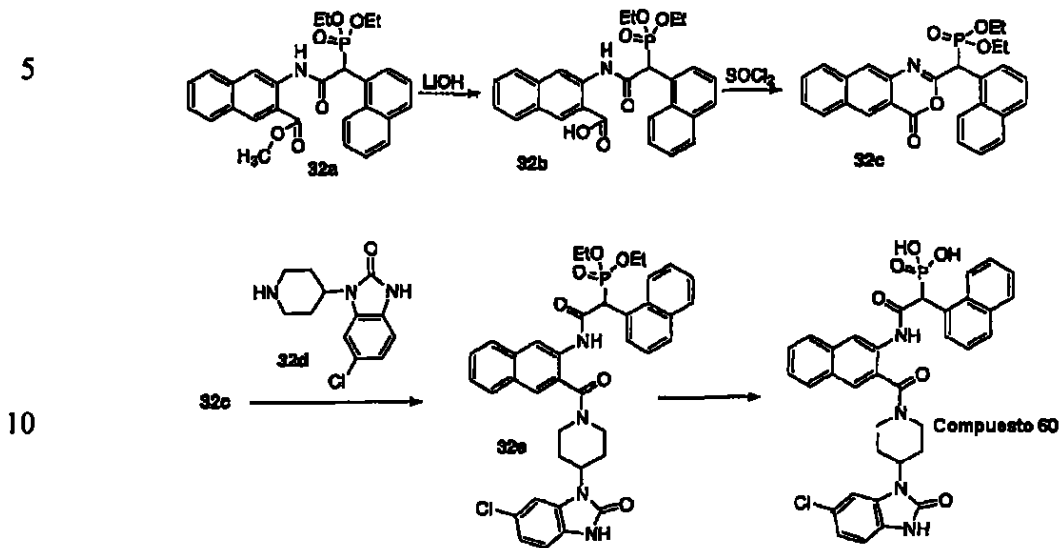
CLAR: 3.98 min

El compuesto 32e (0.18 g, 0.25 mmoles) fue desetilado por el

procedimiento A para dar el compuesto 60 (0 14 g).

CLAR: 3. 65 min;

EM (ES) m/z 669 (MH⁺)



Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas Al usar el procedimiento del ejemplo 32, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

20

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
54	593	101	579
73	566	103	629
83	618	104	649
87	565	111	539
91	517	113	636
93	635	115	613
100	620	131	565

EJEMPLO 33**Acido ({3-[metil-(4-fenil-ciclohex-3-enil)-carbamoil]-naftalen-2-ilcarbamoil}-naftalen-1-il-metil)-fosfónico, compuesto 46**

5 A una solución agitada del compuesto 33a (0.68 g, 3.96 mmoles; *Syn Comm* 1994, 24 (6), 799-808) y a 2 ml de una solución 2M de metilamina en THF (6 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.30 g, 5.94 mmoles) seguido por ácido acético glacial (0.24 g, 3.96 mmoles). Después de agitarse durante 2.5 hr, la mezcla se trató con agua y se extrajo
10 con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron (elite) y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice, 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 0.25 g del compuesto 33b como un sólido pegajoso café claro.

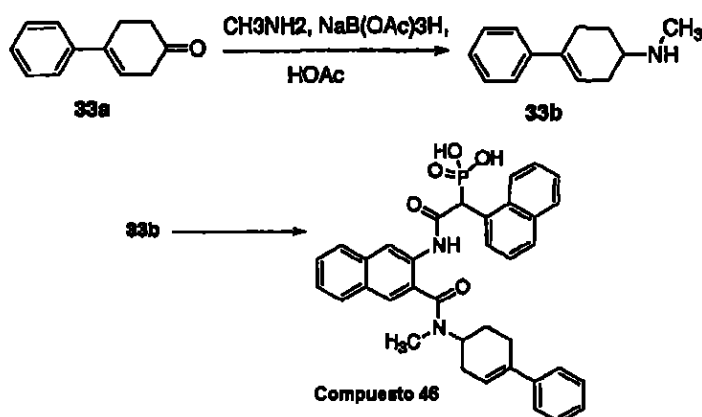
15 CLAR 1.91 min;

EM (ES) m/z 188 (MH⁺)

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 32, el compuesto 33b fue convertido al compuesto 46:

CLAR: 3.97 min;

20 EM (ES) m/z 605 (MH⁺).



5

EJEMPLO 34

10 Acido [(3-bencilcarbamoil-naftalen-2-ilcarbamoil)-naftalen-1-il-metil]-
fosfónico, compuesto 119

El compuesto 119 se preparó a partir del compuesto 32b a través
 de un acoplamiento de BOP-Cl/TEA estándar y desetilación por el
 15 procedimiento A:

CLAR: 3.81 min, 90%;

EM (ES) m/z 525 (MH⁺).

EJEMPLO 35

20 Acido [(5-bromo-benzo[b]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-
fosfónico, compuesto 23

El compuesto 35a (6-bromobenzotiofeno) se preparó por el

método descrito en *J Med Chem* 1998, 41, 4486-4491. El compuesto 35a (3.45 g, 16.2 mmoles) fue convertido a 3 68 g de compuesto 35b crudo por el método descrito en la referencia citada supra:

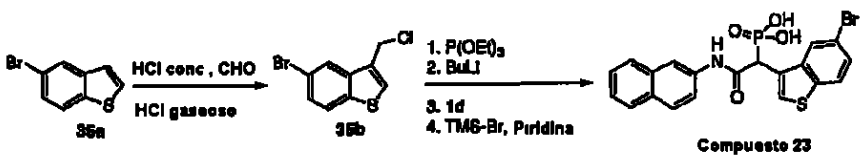
CLAR· 4 14 min, 53%

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 para la conversión del compuesto 1c al compuesto 9, el compuesto 35b fue convertido al compuesto 23:

CLAR. 4.53 min;

EM (ES) m/z 475 (MH⁺).

10



15

Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas Al usar el procedimiento del ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

20

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
5	412	76	474 (MH-)
10	Ninguno (verificado por RMN)	99	476/478
29	396 (MH-)		

EJEMPLO 36**Acido [(5-fenil-benzo[b]tiofen-3-il)-(naftalen-2-ilcarbamoil)-metil]-****fosfónico, compuesto 71**

5 A un matraz secado con pistola de calor bajo Ar se añadió
secuencialmente tolueno (15 ml), compuesto 35a (0.33 g, 0.91 mmoles) y
después tetrakis trifenilfosfina Pd(0) (0.053 g, 0.046 mmoles). Después de
agitarse durante 30 minutos, la mezcla se trató con una solución de ácido
fenilborónico, compuesto 36a (0.17 g, 1.36 mmoles) en EtOH (5 ml) seguido
10 por NaHCO₃ saturado (ac) (7.5 ml). Después de 4 hr a reflujo, la mezcla se
enfrió a temperatura ambiente y se trató con salmuera (15 ml). Las capas se
separaron, y la porción aciosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos
orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con NaOH 0.1N (ac) (3x),
salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión
15 reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en
columna instantánea (sílice, 0-3% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 0.27 g del
compuesto 36b

CLAR 3.91 min, 95%,

EM (ES) m/z 361 (MH⁺).

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 35 para la conversión del
compuesto 35a al compuesto 35b, El compuesto 36b fue convertido al
compuesto 36c.

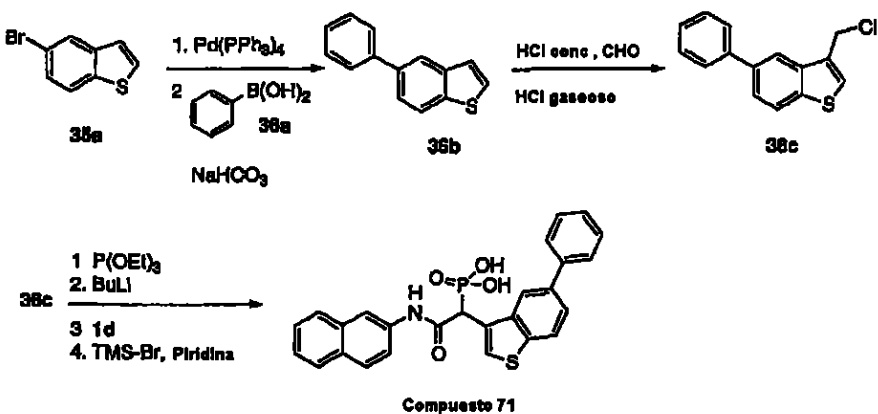
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con el procedimiento A

para la conversi3n del compuesto 1c al compuesto 9, el compuesto 36c fue convertido al compuesto 71.

CLAR: 4.84 min;

EM (ES) m/z 572 (MH⁺).

5



10

Otros compuestos de la presente invenci3n pueden ser preparados por los expertos en la t3cnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 36, se prepararon los siguientes compuestos sin purificaci3n adicional:

Comp	EM (MH ⁺)
143	623 (M+pyr)H ⁺

EJEMPLO 37

Acido [(naftalen-2-ilcarbamoil)-(1-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-fosf3nico, compuesto 82

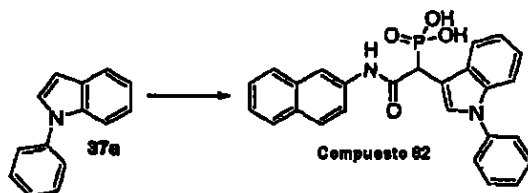
N-fenilindol, compuesto 37a, se prepar3 mediante el

procedimiento descrito en *JOC* 2001, 66 (23), 7729-7737.

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 18, utilizando el compuesto 37a en vez del compuesto 18b, se preparó el compuesto 82

CLAR. 4.04 min;

5 EM (ES) m/z 457 (MH^+).



10

EJEMPLO 38

Acido [(3-benciloxi-naftalen-2-ilcarbamoyl)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, compuesto 122

15 Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 17, utilizando el compuesto 38a (0.30 g, 1.89 mmoles) en vez del compuesto 17i, se preparó el compuesto 38b (0.38 g):

CLAR 3.85 min, 95%;

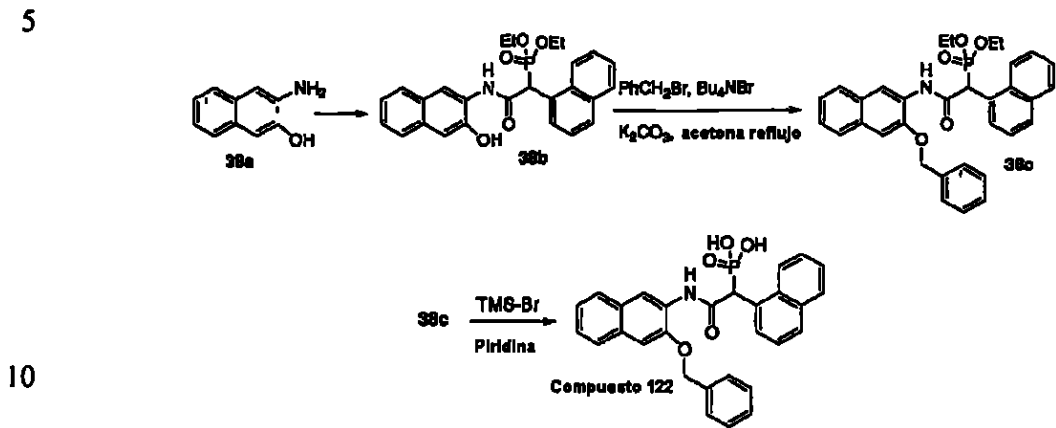
EM (ES) m/z 464 (MH^+).

20 Usando el método descrito en *JACS* 1998, 110 (14), 4789, el compuesto 38b (0.22 g, 0.48 mmoles) fue convertido al compuesto 38c (0.16 g).

CLAR 4.43 min, 98%

El compuesto 38c (0.14 g, 0.25 mmoles) fue desetilado por el procedimiento A para dar el compuesto 122 (0.114 g):

CLAR: 4.08 min;
EM (ES) m/z 498 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 38, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp	EM (MH ⁺)	Comp	EM (MH ⁺)
108	408	123	480
121	524		

EJEMPLO 39

20 **Acido [naftalen-1-il-(3-fenilcarbamoiloxi-naftalen-2-il-carbamoil)-metil]-fosfónico, compuesto 95**

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 27, utilizando el

compuesto 38b (0.19 g, 0.41 mmoles) en vez del compuesto 27a e isocianato de fenilo en vez de isocianato de bencilo, se preparó el compuesto 39a (0.18 g)

CLAR. 4.30 min, 95%;

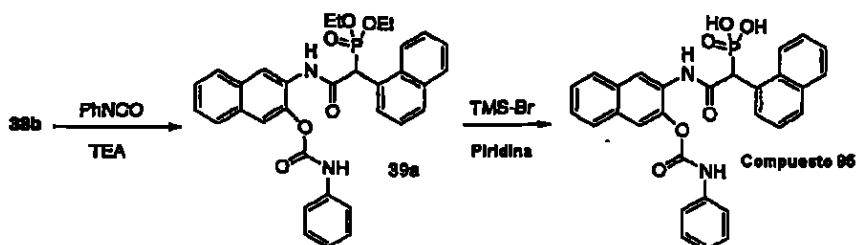
5 EM (ES) m/z 583 (MH^+).

El compuesto 39a (0.18 g, 0.31 mmoles) fue desetilado por el procedimiento A para dar el compuesto 95 (0.12 g).

CLAR. 4.16 min,

EM (ES) m/z 527 (MH^+).

10



15

EJEMPLO 40

Acido [(3-[[1-(naftalen-2-carbonil)-piperidin-4-carbonil]-amino]-naftalen-2-ilcarbamoyl)-naftalen-1-il-metil]-fosfónico, compuesto 141

El compuesto 40a fue sintetizado por el método descrito en
20 JACS 1993, 115(4), 1321-1329.

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 17, utilizando el compuesto 40a (0.80 g, 3.11 mmoles) en vez del compuesto 17c, se preparó el compuesto 40b (0.53 g).

CLAR: 4.20 min.

El compuesto 40b (0.28 g, 0.50 mmoles) se disolvió en TFA (1 ml) y se dejó reposar durante 30 min. La solución se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente para dar 0.47 g del compuesto 40c como un
5 solvato de 4.2 TFA.

CLAR: 3.40 min;

EM (ES) m/z 463 (MH^+)

A una solución del compuesto 40c (0.47 g), diisopropilamina (0.37 ml, 2.1 mmoles), HOBt (0.068 g, 0.50 mmoles), y ácido Boc-
10 isonipecótico (0.115 g, 0.50 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió DCC (0.103 g, 0.50 mmoles). Después de agitarse durante 72 hr, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se lavó secuencialmente con $KHSO_4$ 1N, $NaHCO_3$ saturado (ac), y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se cristalizó a partir
15 de CH_3CN para dar 0.14 g del compuesto 40d como un sólido blanco:

CLAR: 4.08 min,

EM (ES) m/z 674 (MH^+).

El compuesto 40d (0.14 g, 0.21 mmoles) se agitó con TFA (1 ml) durante 45 minutos, después se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (5
20 ml) que contenía DIPEA (0.21 ml, 1.2 mmoles). A la mezcla se añadió cloruro de 2-naftoilo (0.04 g, 0.21 mmoles) y la reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla se lavó secuencialmente con $KHSO_4$ 1N (ac), $NaHCO_3$ saturado (ac), y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo

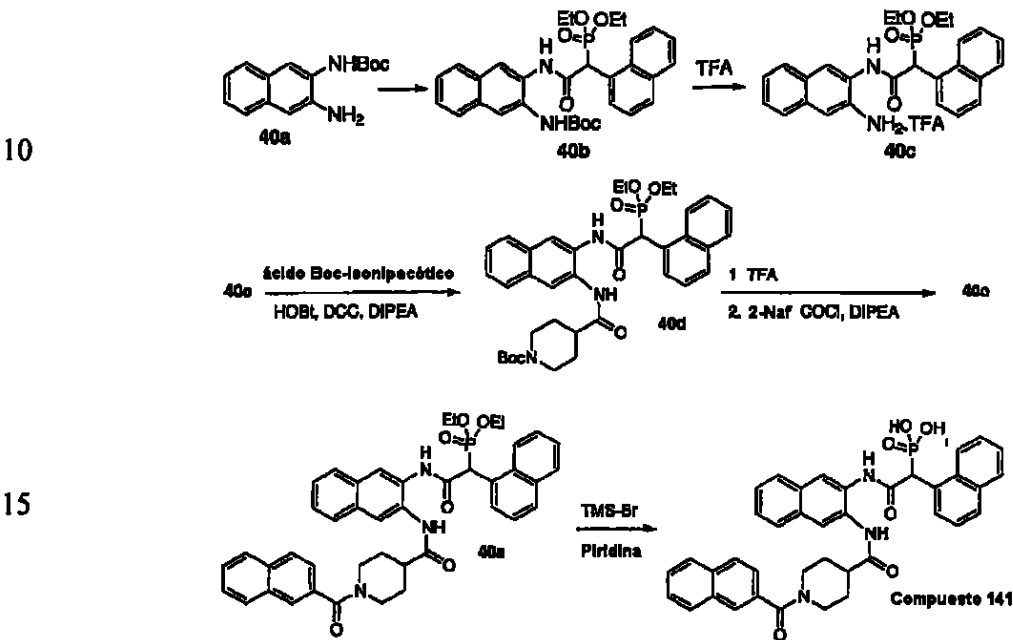
presión reducida a temperatura ambiente para dar 0 15 g del compuesto 40e como un sólido blanco.

CLAR. 4.01 min.

El compuesto 40e fue desetilado por el procedimiento A para dar el compuesto 141.

CLAR. 3.75 min,

EM (ES) m/z 672 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 40, se prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp	EM (MH ⁺)
132	407

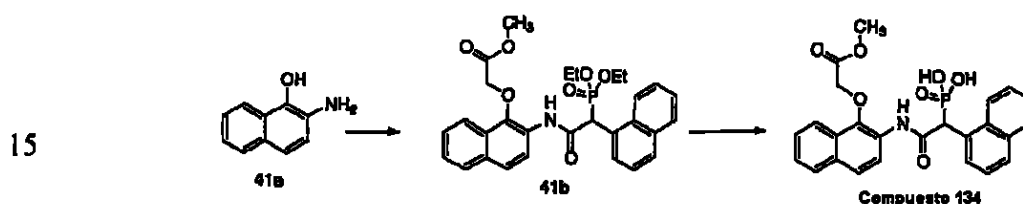
EJEMPLO 41**Ester metílico de ácido [2-(2-naftalen-1-il-2-fosfono-acetilamino)-naftalen-1-iloxil]-acético, compuesto 134**

5 Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 38 para la conversión del compuesto 38a a 38c, utilizando bromoacetato de metilo en vez de bromuro de bencilo, el compuesto 41a se hizo reaccionar para dar el compuesto 41 b.

El compuesto 41 b fue desetilado por el procedimiento A para
10 dar el compuesto 134.

CLAR: 4 23 min;

EM (ES) m/z 498 (MH⁺).

**EJEMPLO 42**

20 **Acido (naftalen-1-il-{1-[2-oxo-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoxil]-naftalen-2-ilcarbamoil}-metil)-fosfónico, compuesto 114**

Al usar el procedimiento del ejemplo 32 para la saponificación del compuesto 32a a 32b, el compuesto 41 b (1 01 g, 1 89 mmoles) fue

convertido al compuesto 42a (1.12 g):

CLAR. 3.78 min;

EM (ES) m/z 522 (MH^+)

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 24, utilizando el
 5 compuesto 42a (0.25 g, 0.48 mmoles) en vez del compuesto 24e, se preparó
 el compuesto 42b (0.27 g)

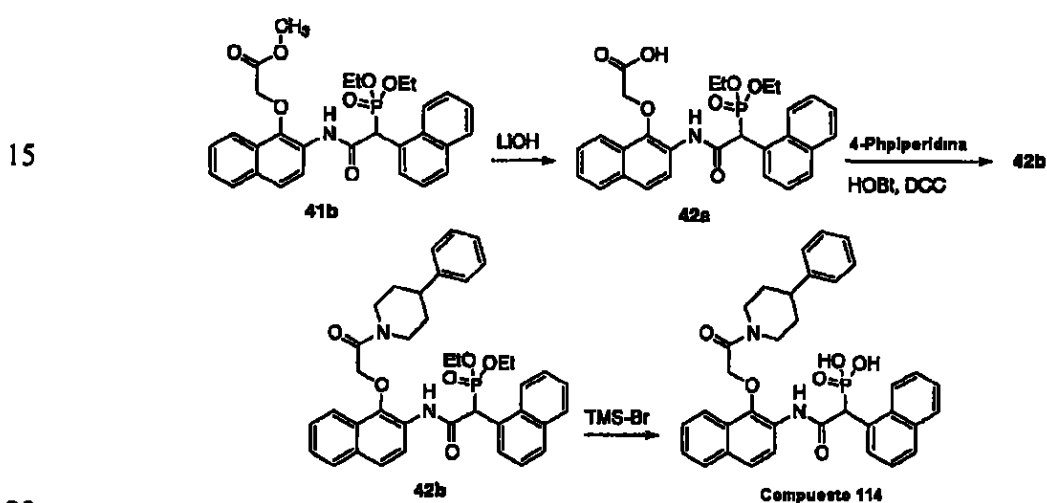
CLAR: 4.54 min, 97%,

EM (ES) m/z 665 (MH^+).

El compuesto 42b (0.15 g, 0.23 mmoles) fue desetilado por el
 10 procedimiento A para dar el compuesto 114 (0.096 g):

CLAR: 4.19 min,

EM (ES) m/z 609 (MH^+)



Otros compuestos de la presente invención pueden ser
 preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida,
 reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 40, se

prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp	EM (MH ⁺)
130	583

5

EJEMPLO 43

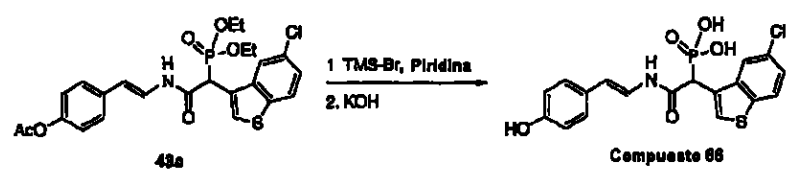
Acido ([5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(4-hidroxi-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfónico, compuesto 66

El compuesto 43a (0 100 g, 0 192 mm), preparado como en el
 10 ejemplo 11, fue desetilado por el procedimiento A y el producto crudo se
 disolvió en 5 ml de metanol y se trató con 0 210 g de KOH. La mezcla se agitó
 durante 7.5 hr, después se acidificó con HCl 1N (ac), se concentró bajo
 presión reducida a temperatura ambiente y se purificó por CLAR de fase
 inversa (12-90% MeCN/H₂O) para dar 0.014 g del compuesto 66 como u polvo
 15 gris:

CLAR: 3 04 min; 77%;

EM (ES) m/z 422 (MH⁺)

20



EJEMPLO 44**Acido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(2-hidroxi-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfinico, compuesto 149**

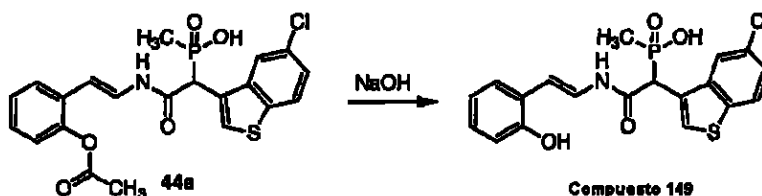
5 Una solución del compuesto 44a (0.29 g, 0.63 mmoles; preparada de conformidad con el ejemplo 6) en 15 ml de metanol que contenía 5 ml de 1N NaOH (ac) se agitó durante 25 min. La solución se concentró bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en HCl 1N (ac) y se agitó durante 1 hr. El sólido se recogió, se enjuagó secuencialmente con

10 HCl 1N y agua, después se secó bajo una corriente de N₂ para dar 0.23 g del compuesto 149 como un polvo amarillo pálido:

CLAR: 3.71 min;

EM (ES) m/z 422 (MH⁺).

15

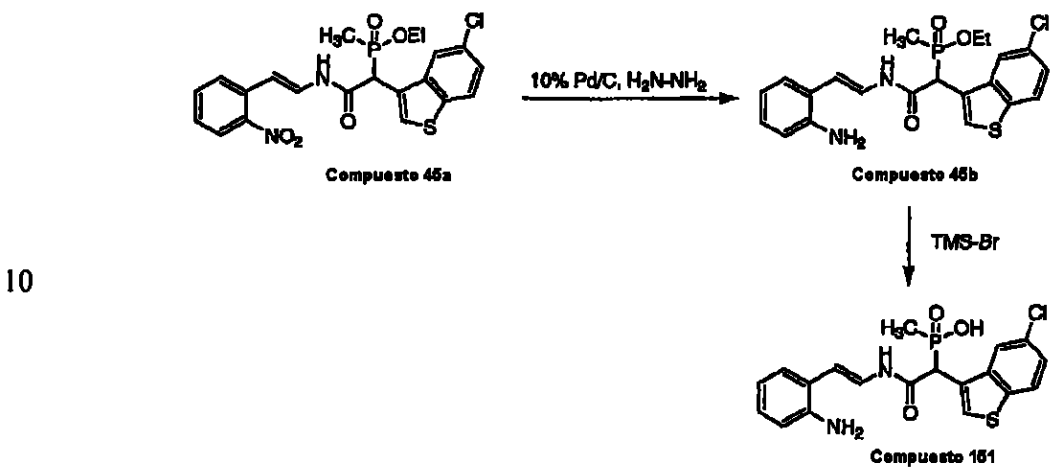
**EJEMPLO 45**

20 **Acido [[2-(2-amino-fenil)-vinilcarbamoil]-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-metil]-metil-fosfinico, compuesto 151**

El compuesto 45a (preparado de conformidad con el ejemplo 6)

fue convertido al compuesto 45b por el método del ejemplo 10. El compuesto 45b fue desetilado de conformidad con el procedimiento A y purificado por trituración con HCl 1N (ac) para dar el compuesto 151:

CLAR: 2.78 min,
5 EM (ES) m/z 421 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden ser
15 preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida,
reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 45, se
prepararon los siguientes compuestos sin purificación adicional:

Comp	EM (MH ⁺)
172	421

EJEMPLO 46

Acido {(5-cloro-benzof[b]tiofen-3-il)-[2-(2-ureido-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfinico, compuesto 158

5 A una suspensión del compuesto 45b (0.14 g, 0.31 mmoles), ácido acético (0.4 ml) y agua (1.6 ml) se añadió un exceso de cinco veces de cianato de sodio. La reacción se agitó a 60 °C durante 1 hr, y el producto crudo se recogió, se lavó con agua, se secó bajo una corriente de N₂ y se desetiló por el procedimiento A. El producto fue sometido a CLAR de fase
10 inversa (25-90% de MeCN/H₂O) para dar 0.026 g del compuesto 158 como un polvo blanco:

CLAR: 3.22 min;

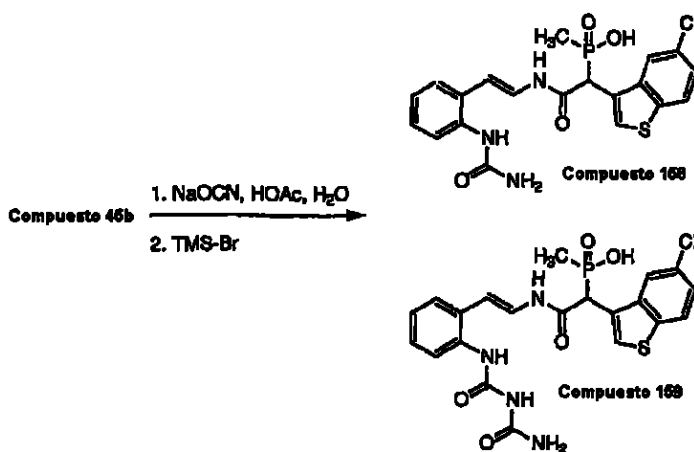
EM (ES) m/z 464 (MH⁺),

y 0.037 g del compuesto 159 como un polvo blanco.

15 CLAR: 3.46 min;

EM (ES) m/z 507 (MH⁺).

20



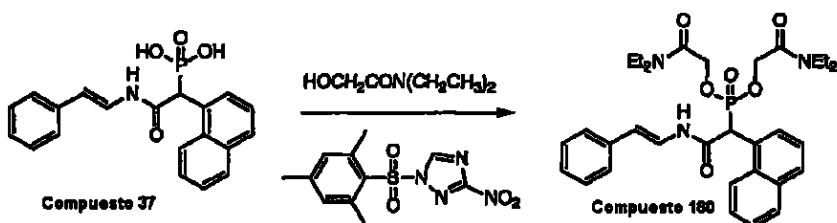
EJEMPLO 47

Ester dietilcarbamoilmetílico de ácido (naftalen-1-il-estirilcarbamoil- metil)-fosfónico, compuesto 180

5 A una solución del compuesto 37 (0.21 g, 0.53 mmoles) y N,N-
diethyl-2-hidroxiacetamida (0.15 g, 1.17 mmoles) en piridina (5 ml) se añadió 1-
(mesitileno-2-sulfonil)-3-nitro-1,2,4-triazol (MSNT, 0.47 g, 1.59 mmoles) y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 hr. La reacción se
concentró bajo presión reducida, y el residuo se recogió en EtOAc. La
10 solución se lavó secuencialmente con KHSO_4 1N (ac); NaHCO_3 saturado (ac),
y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida.
El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice,
0 - 30% acetona/heptano) para dar 0.07 g del compuesto 180 como un sólido
amarillo:

15 CLAR: 3.88 min;
EM (ES) m/z 594 (MH^+)

20



Otros compuestos de la presente invención pueden ser
preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida,
reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 47, se

prepararon los siguientes compuestos

Comp	EM (MH ⁺)
179	510
181	656

5

EJEMPLO 48

2-Naftalen-1-il-2-(2-oxo-2l5-[1,3,2]dioxafosfinan-2-il)-N-estiril-acetamida,
compuesto 178

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 47, el compuesto
10 37 (0.10 g, 0 27 mmoles), 1,3-propanodiol (0.02 g, 0.27 mmoles), y MSNT
(0.48 g, 1.62 mmoles) en piridina (5 ml) dio 0 01 g del compuesto 178, como
un polvo blanco

CLAR: 3.52 min,
EM (ES) m/z 408 (MH⁺).

15

Otros compuestos de la presente invención pueden ser
preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida,
reactivo(s) y condiciones usadas Al usar el procedimiento del ejemplo 48, se
preparó el siguiente compuesto.

20

Comp	EM (MH ⁺)
173	436

EJEMPLO 49

Ester dietilcarbamoilmetílico de ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico, compuesto 185

5 Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 47, el compuesto 17 (0.25 g, 0.57 mmoles), N,N-dietil-2-hidroxiacetamida (0.37 g, 2.86 mmoles), y MSNT (0.25 g, 0.86 mmoles) en piridina (5 ml) dio 0.14 g del compuesto 185, como un polvo blanco (~3:1 de mezcla de diastereómeros).

CLAR 4.03 min (24%), 4.11 min (76%);

10 EM (ES) m/z 555 (MH⁺).

Otros compuestos de la presente invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 49, se preparó el siguiente compuesto:

15

Comp	EM (MH ⁺)	Relación de diaestereómero
183	513	1:1

EJEMPLO 50

20 **Ester 2-aminoetilico de ácido {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-metil-fosfínico, compuesto 184**

Al usar el procedimiento descrito en el ejemplo 47, el compuesto 17 (0.27 g, 0.61 mmoles), N-Boc-etanolamina (0.11 g, 0.67 mmoles), y MSNT

(0.54 g, 1.83 mmoles) en piridina (5 ml) dio 0.27 g del compuesto 50a, como un polvo blanco: (~2:1 de mezcla de diastereómeros).

CLAR 4.17 min (22%), 4.20 min (46%);

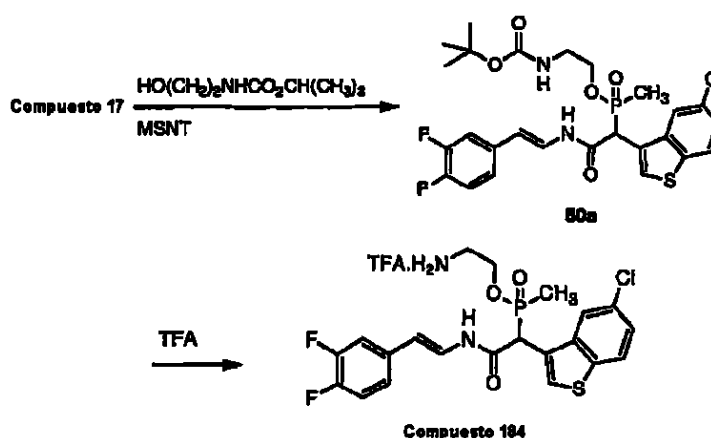
EM (ES) m/z 585 (MH⁺).

5 Una solución del compuesto 50a (0.27 g, 0.46 mmoles) en 3 ml de TFA se agitó durante 30 minutos, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR de fase inversa (30-90% de MeCN/H₂O) para dar 0.12 g del compuesto 184 como un polvo blanco (sal de TFA; ~1:1 mezcla de diastereómeros por ¹H RMN);

10 CLAR 3 17 min,

EM (ES) m/z 485 (MH⁺)

15



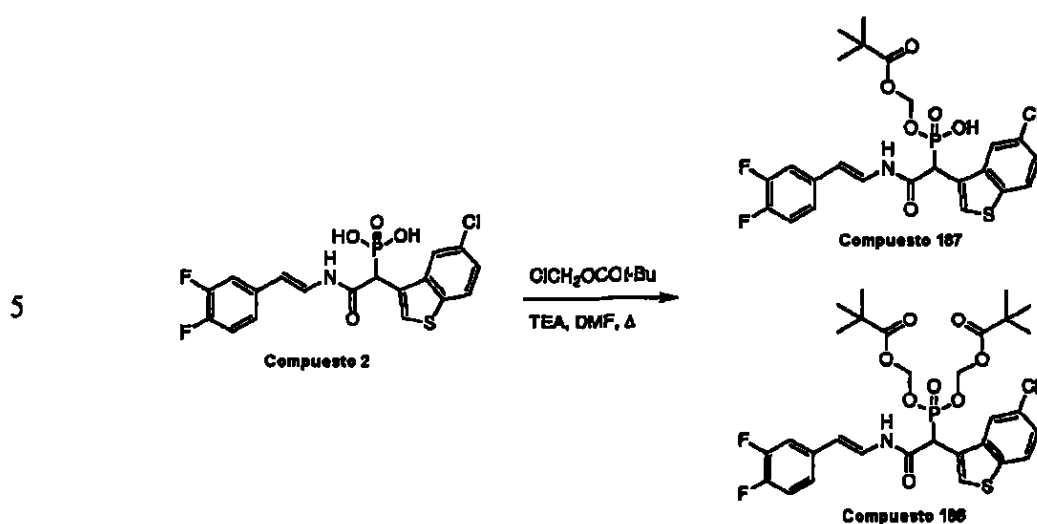
EJEMPLO 51

Ester {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-(2,2-dimetil-propioniloximetoxi)-fosfinoiloximetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico, compuesto 186 y éster {(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinilcarbamoil]-metil}-hidroxi-fosfinoiloximetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico, compuesto 187

Una solución del compuesto 2 (0 25 g, 0 56 mmoles), trietilamina (0.31 ml, 2.24 mmoles), y pivaloato de clorometilo (0 32 ml, 2 24 g) en DMF (2
10 ml) se calentó a 60°C durante 2.5 hr La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de producto crudo fue sometida a CLAR de fase inversa (37.5-90% de MeCN/H₂O) para dar 0.035 g del compuesto 186 como un polvo blanco, CLAR: 4.77 min; EM (ES) m/z 672 (MH⁺), y 0 16 g del compuesto 187 que fue convertido a su sal de
15 trometamina mediante tratamiento de una solución en metanol del compuesto 186 con 1 eq de tris-(hidroximetil)metilamina La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar la sal de trometamina del compuesto 187 como un polvo blanco:

CLAR: 5.13 min;

20 EM (ES) m/z 558 (MH⁺).



Otros compuestos de la presente invención pueden ser
10 preparados por los expertos en la técnica al variar los materiales de partida,
reactivo(s) y condiciones usadas. Al usar el procedimiento del ejemplo 51, se
prepararon los siguientes compuestos:

Comp	EM (MH ⁺)
188	670
190	514 (MH ⁻)
191	670

Al usar el procedimiento del ejemplo 51, y utilizando el compuesto 37 en vez del compuesto 2, se prepararon los siguientes compuestos:

Comp	EM (MH ⁺)
174	438 (MH ⁺)
175	512
176	466 (MH ⁺)
177	482

Al usar el procedimiento del ejemplo 51, y utilizando el

compuesto 17 en vez del compuesto 2, se preparó el siguiente compuesto:

Comp	EM (MH ⁺)	Relación de diaestereómero
182	556	3·2

- 5
- Los siguientes compuestos los pueden hacer los expertos en la técnica usando el ejemplo 6 seguido por el ejemplo 51, y variando los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas compuestos 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322 y 323
- 10
- Los siguientes compuestos los pueden hacer los expertos en la técnica usando el ejemplo 11 seguido por el ejemplo 51, y variando los materiales de partida, reactivo(s) y condiciones usadas: compuestos 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354 y 355.
- 15

EJEMPLO 52

- 20
- 2-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-N-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-2-(2-oxo-2λ⁵-[1,3,2]dioxafosfinan-2-il)-acetamida, compuesto 189**

Una solución del compuesto 1a (1.75 g, 6.69 mmoles) y el

compuesto 52a (preparado de conformidad con JACS 1969, 91 (24), 6838-6841; 1.36 g, 10.04 mmoles) en tolueno (15 ml) se puso a reflujo durante 24 hr. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice; 0-30% de acetona/heptano) para dar 1.0 g del compuesto 52b como un aceite viscoso:

CLAR. 3.03 min;

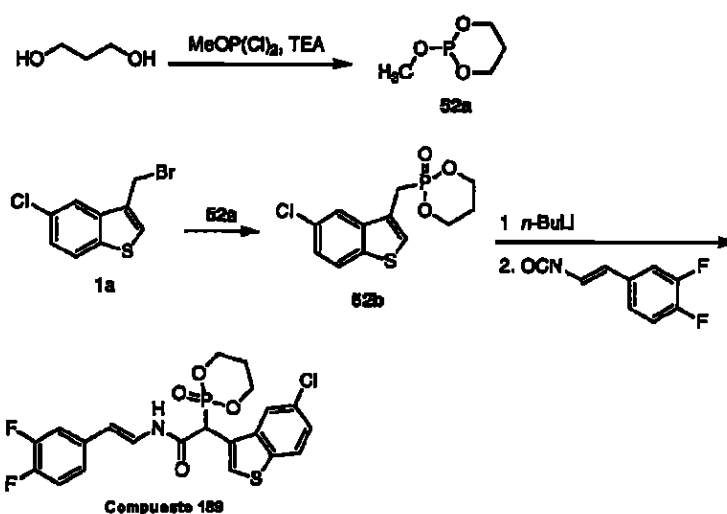
EM (ES) m/z 303 (MH⁺)

A partir del compuesto 52b (0.51 g, 1.69 mmoles) se preparó 0.28 g del compuesto 189 mediante el procedimiento del ejemplo 1.

CLAR. 3.96 min;

EM (ES) m/z 484 (MH⁺).

15



20

Los siguientes compuestos los pueden hacer los expertos en la técnica usando el ejemplo 52 y variando los materiales de partida, reactivo(s)

y condiciones usadas: compuestos 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, y 347.

5

EJEMPLOS EXPERIMENTALES BIOLOGICOS

La utilidad de los compuestos de la presente invención como un inhibidor de serina proteasa y particularmente como un inhibidor de quimasa útil para el tratamiento de trastornos inflamatorios o mediados por serina proteasa se pueden determinar de conformidad con los procedimientos aquí descritos.

10

EJEMPLO 1

Pruebas de hidrólisis catalizada por enzima

15

Las velocidades de hidrólisis catalizada por enzima se midieron espectrofotométricamente usando quimasa de piel humana (Cortex Biochem), un sustrato cromogénico (Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNa) (Bachem) en un regulador de pH acuoso (450 mM Tris, 1800 mM NaCl, pH 8.0), y un reactor de microplaca (Molecular Devices). Se condujeron experimentos de Cl_{50} ajustando las concentraciones de enzima y sustrato (10 nM enzima, 0.7 mM sustrato) y variando la concentración del inhibidor. Los cambios en absorbancia a 405 nM fueron monitoreados usándole programa de software

20

Softmax (Molecular Devices), bajo adición de enzima, con y sin inhibidor presente a 37°C durante 30 minutos. El por ciento de inhibición se calculó comparando las pendientes de reacción iniciales de las muestras sin inhibidor con aquellas que tenían inhibidor. Los valores de CI_{50} se determinaron usando un modelo de logística de ajuste de cuatro parámetros. El término "NT" indica un compuesto que no fue probado.

El cuadro VI resume los resultados de prueba para inhibición de quimasa para compuestos de la presente invención.

10

CUADRO VI

15

20

Comp	CI_{50} (μM) de quimasa	N	Comp	CI_{50} (μM) de quimasa	N
1	0.010 ± 0	2	84	1.750 ± 0.285	2
2	0.011 ± 0	2	85	1.800 ± 1.200	2
3	0.013 ± 0.007	2	86	1.900 ± 0.400	2
4	0.016 ± 0.005	2	87	2.036	1
5	0.019 ± 0.005	2	88	2.040 ± 0.190	3
6	0.020 ± 0	2	89	2.100 ± 0.200	2
7	0.021 ± 0.004	2	90	2.153	1
8	0.021 ± 0.010	4	91	2.320	1
9	0.029 ± 0.009	2	92	2.400	1
10	0.029 ± 0.010	3	93	2.703	1
11	0.037 ± 0.010	2	94	2.755	1
12	0.038 ± 0.013	6	95	2.800	1
13	0.040 ± 0.020	3	96	2.800	1
14	0.050 ± 0.010	2	97	2.882 ± 0.899	2
15	0.052 ± 0.015	3	98	2.900	1
16	0.055 ± 0.005	2	99	2.963 ± 1.180	2
17	0.058 ± 0.012	7	100	3.001 ± 1.431	3
18	0.060 ± 0.020	3	101	3.115	1
19	0.066 ± 0.010	6	102	3.450	1
20	0.080 ± 0.004	2	103	3.627	1
21	0.080 ± 0.020	2	104	3.879 ± 2.414	3

5	22	0.090 ± 0.028	4	105	4 100	1
	23	0 100 ± 0 030	3	106	4.300	1
	24	0.100 ± 0.033	3	107	4 300 ± 0.030	2
	25	0.109 ± 0 030	3	108	4.338	1
	26	0.120 ± 0.030	4	109	4 400	1
10	27	0.130 ± 0.020	2	110	4.451	1
	28	0.160 ± 0.004	2	111	4.617	1
	29	0.166 ± 0 012	2	112	4.735 ± 1.655	5
	30	0.170 ± 0.010	2	113	4.803 ± 1.688	2
	31	0.190	1	114	4.899 ± 1.339	2
15	32	0 210 ± 0 010	2	115	5.362	1
	33	0.210 ± 0.690	2	116	5.400	1
	34	0.220 ± 0.010	2	117	5.624 ± 1.074	2
	35	0.235 ± 0.045	2	118	5.720 ± 0.013	2
	36	0.240 ± 0.010	2	119	5 800	1
20	37	0.250 ± 0.120	7	120	5.860 ± 1 080	5
	38	0.284 ± 0.108	2	121	5.900	1
	39	0.310 ± 0.040	2	122	5.944 ± 1.688	2
	40	0.320 ± 0 140	2	123	6.600	1
	41	0.330 ± 0.020	2	124	6.700	1
	42	0 340 ± 0.130	4	125	6.700	1
	43	0.350 ± 0.070	2	126	7 000	1
	44	0 350 ± 0.220	2	127	7 000 ± 1.100	2
	45	0 371 ± 0.110	2	128	7 300	1
	46	0 388 ± 0 116	2	129	7.400	1
	47	0.410 ± 0.100	2	130	7.436 ± 3.734	2
	48	0 421 ± 0 151	2	131	7.681	1
	49	0.430 ± 0.090	2	132	7 900	1
	50	0.430 ± 0 150	4	133	8.083 ± 3.153	4
	51	0.460 ± 0.060	2	134	8 110 ± 4.753	2
	52	0.480 ± 0.180	2	135	8.300	1
	53	0 490 ± 0 160	2	136	8.630 ± 0.810	2
	54	0.510 ± 0 124	3	137	8 665	1
	55	0 520 ± 0 510	2	138	8.700	1
	56	0.606 ± 0.130	2	139	8.800	1
20	57	0.609	1	140	9.200 ± 0.730	6
	58	0.630 ± 0 130	4	141	9.500	1
	59	0.635	1	142	9.538 ± 4.204	2
	60	0 663	1	143	9.800	1
	61	0 710	1	144	1.26 ± 0.29	2
	62	0.820 ± 0.500	3	145	0.035 ± 0 02	2
	63	0.830 ± 0.180	4	146	0.11 ± 0	2
	64	0.830 ± 0.080	2	147	1.44 ± 0.48	2

5

10

15

65	0.840 ± 0 190	3	148	0.23 ± 0.04	2
66	0.868 ± 0.130	6	149	0 043 ± 0	2
67	0.920 ± 0.250	4	150	0.091 ± 0.02	2
68	0.920 ± 0.530	2	151	0 40 ± 0 12	2
69	0 930 ± 0950	2	152	0.13 ± 0.03	2
70	0 930 ± 0 070	2	153	0 06 ± 0.01	2
71	1.000 ± 0.300	5	154	0.036 ± 0.05	2
72	1 300 ± 0.610	2	155	0 34 ± 0 04	2
73	1.352 ± 0.168	3	156	0.036 ± 0.01	2
74	1.390 ± 0.554	2	157	11 0 ± 1 2	2
75	1.400 ± 0.600	3	158	6.0 ± 1.9	2
76	1.430 ± 0.451	2	159	3.0 ± 0 19	2
77	1 480 ± 0.450	2	160	0.065 ± 0.02	2
78	1 500 ± 0.430	2	161	0.0035 ± 0	2
79	1.600	1	162	0.0090 ± 0	2
80	1.650 ± 0.680	2	163	0.017 ± 0	2
81	1.700 ± 0 210	6	164	0 10 ± 0 02	2
82	1.700 ± 0.410	2	165	0.078 ± 0.03	2
83	1.723	1	166	0 0387 ± 0 02	2
			167	0 017 ± 0.04	2
			168	0 0059 ± 0.01	2
			169	0 042 ± 0	2
			170	0.0031 ± 0	2
			171	0.025 ± 0 01	2
			172	0 041 ± 0.02	2
			199	0 0018 ± 0 2	

EJEMPLO 2

Efectos antiasmáticos en un modelo de asma en ovejas

La eficacia del compuesto 17 para el tratamiento de asma se evaluó en un modelo validado de respuesta asmática inducida por antígeno de *Ascanis suum* en ovejas conscientes (Abraham, W.M., Pharmacology de allergen-induced early and late airway responses and antigen-induced airway hyperresponsiveness in allergic sheep, *Pulmonary Pharmacology*, 1989,2, 33-40).

Protocolo experimental

Las curvas de respuesta a la dosis de línea basal (BSL) a carbacol en aerosol se obtuvieron a partir de respuestas de control históricas antes del desafío con antígeno. Los valores de línea basal de resistencia de pulmón específica (SR_L) se obtuvieron y a las ovejas se dio después una cantidad especificada (mg) del compuesto de prueba como un aerosol inhalado o como una dosis oral de un tiempo especificado antes de desafío con antígeno. Las mediciones de post fármaco de SR_L se obtuvieron y a las ovejas se les desafió después con antígeno de *Ascaris suum*. Mediciones de SR_L se obtuvieron inmediatamente después del desafío, cada hora de 1-6 horas después del desafío y media hora de 6 1/2-8 horas después del desafío. Las mediciones de SR_L se obtuvieron 24 horas después del desafío seguido por 24 horas después del desafío con carbacol para medir hiperreactividad de vías aéreas.

El compuesto 17 se administró como un aerosol a 4.5 mg/dosis (aproximadamente 0.1 mg/Kg/dosis, basado en una oveja de 45 kg), dos veces al día (BID) durante tres veces al día consecutivos, seguido por una dosis del día 4, 0.5 horas antes del desafío con antígeno. El desafío con antígeno de *Ascaris suum* se dio en el punto de tiempo cero.

El compuesto 17 se administró como una solución oral a 15 mg/kg/dosis, dos veces al día (BID) durante tres días consecutivos, seguido por una dosis en el día 4, 2 horas antes del desafío de antígeno. El desafío con antígeno de *Ascaris suum* se dio en el punto de tiempo cero

La figura 1 muestra que después de la administración de aerosol la respuesta de vías aéreas temprana (0-2 horas después del desafío con antígeno) no cambió y que la respuesta de vías aéreas tardía (6-8 horas después del desafío con antígeno) fue completamente bloqueada (n = 2
5 oveja/grupo)

La figura 2 muestra que la hiperreactividad de vías aéreas retardada medida a 24 horas después del desafío con antígeno como se midió usando el desafío con carbacol también fue bloqueada completamente por el compuesto después de administración del aerosol

10 La figura 3 muestra que después de la administración oral la respuesta de vías aéreas temprana (0-2 horas después del desafío con antígeno) no cambió y que la respuesta de vías aéreas tardía (6-8 horas después del desafío con antígeno) fue completamente bloqueada (n = 2 oveja/grupo).

15 La figura 4 muestra que la hiperreactividad de vías aéreas retardado medida a 24 horas después del desafío con antígeno como se midió usando desafío con carbacol también fue completamente bloqueada por compuestos por administración oral

EJEMPLO 3

Prueba farmacocinética para evaluación de potencial de absorción oral

Generalidades de procedimiento

5 Ratas Sprague Dawley machos, que pesaban 250-300 g, se dejaron en ayunas durante la noche, después se les aplicó una dosis mediante alimentación forzada oral a un nivel de 15mg/ kg de un compuesto. Los compuestos se formularon en 20% de hidroxí-beta-ciclo dextrano.

 Muestras de sangre (0.5 ml) se recolectaron en tubos
10 heparinizados con litio a 0.5, 1.0 y 2.0 h después de la dosis mediante punción del seno orbital. Las muestras de sangre se centrifugaron a 2000 rpm durante -3 min para remoción de células, aproximadamente 200 µl de sobrenadante de plasma se transfirieron después a un vial limpio, se congelaron después en hielo seco y se suministraron a SFBC Analytical Labs, Inc para análisis.

15 Las muestras de plasma se prepararon como sigue. Doscientos microlitros de acetonitrilo 1 µM de estándar interno se añadieron a 100 µl de plasma para precipitar proteínas. Las muestras se centrifugaron a 5000 g durante 5 minutos y el sobrenadante se removió para análisis por LC-MS. Doscientos microlitros de agua se añadieron para ajustar la concentración de
20 solvente de la muestra y evitar división de picos. Los estándares de calibración se prepararon añadiendo volúmenes apropiados de solución de abastecimiento directamente del plasma se trataron de manera idéntica a muestras de plasma recolectadas. Los estándares de calibración se

prepararon en el intervalo de 0.1 a 10 μ M para cuantificación. Análisis de LC-MS se realizaron usando MRM (monitoreo de reacción múltiple) detección de iones característicos para cada candidato de fármaco y estándar interno.

5

Datos de pk (N = 2)

10

Comp	C _{Máx} (μ M) a 2 hr	Comp	C _{Máx} (μ M) a 2 hr
173	0.1 $\pm$ 0.02	183	0.1 $\pm$ 0.01
174	0.56 $\pm$ 0.36	184	0.1 $\pm$ 0.05
175	0.2 $\pm$ 0.03	185	2.1 $\pm$ 0.23
176	0.3 $\pm$ 0.04	186	20.1 $\pm$ 3.5
177	2.0 $\pm$ 1.1	187	21.4 $\pm$ 1.1
178	4.1 $\pm$ 0.28	188	0.1 $\pm$ 0.05
179	< 0.1 $\pm$ 0.0	189	21.1 $\pm$ 2.3
180	< 0.1 $\pm$ 0.0	190	2.3 $\pm$ 0.55
181	0.2 $\pm$ 0.05 (C _{máx} a 30 min)	191	19 (N = 1)
182	11.8 $\pm$ 3.26		

15

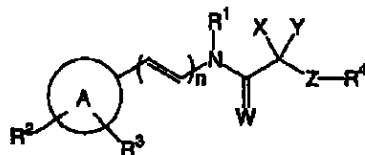
Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que caen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes

20

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I)

10 en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;



se selecciona del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, heterociclilo benzo-
 15 fusionado, ciclopropilo cuando n es 0 y uno de R² o R³ es fenilo, y cicloalquilo benzo-fusionado, y el anillo A es opcionalmente sustituido con R² y R³; R² es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, metoxi, alcoxi de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -OCF₃, -NH₂, -NH-alquilo (C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆),
 20 arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo, y nitro, además, R² es opcionalmente oxo cuando ring A es heteroarilo o heterociclilo benzo-fusionado; y, en donde cualquier sustituyente que contiene arilo de R² es opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente

seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxí y nitro, y, en donde cualquiera de los sustituyentes que contienen alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₂₋₆

5 de R² son opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de -NR¹¹R¹², arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos e hidroxí, en donde R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxí, arilo, -C(=O)-alcoxi de C₁₋₄, o -NR¹⁵R¹⁶; o arilo, R¹⁵ y R¹⁶ son sustituyentes independientemente

10 seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y arilo, y dichos R¹⁵ y R¹⁶ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros; R³ es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquiltio de

15 C₁₋₆, -OCF₃, -OCH₂-alquenilo(C₂₋₆), -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), -NHC(=O)Cy, -N(alquilo de C₁₋₆)C(=O)Cy, -(NC(=O))₂NH₂, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NHcicloalquilo, -C(=O)N-cicloalquilo(alquilo de C₁₋₆), -C(=O)NHCy, -C(=O)N(alquilo de C₁₋₆)Cy, -C(=O)Cy, -OC(=O)alquilo de C₁₋₆, -OC(=O)NR¹⁹R²⁰, -C(=O)O-arilo, -C(=O)O-heteroarilo, -CO₂H, ureido,

20 halógeno, hidroxí, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, heteroariloxi y ariloxi, en donde cualquiera de los sustituyentes alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₁₋₆ anteriores de R³ son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -NR²¹R²², -

NH(cicloalquilo), -N(alquilo de C₁₋₆)(cicloalquilo), -NHCy, -N(alquilo de C₁₋₆)Cy, arilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, -C(=O)NR²³R²⁴, OC(=O)NR²⁵R²⁶, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, y -C(=O)Cy, en donde dichos R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y arilo, en donde alquilo de C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), o -N-dialquilo(C₁₋₆); y R¹⁷ y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²², R²³ y R²⁴ y R²⁵ y R²⁶ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros; Cy es un heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-C(=O) alquilo de C₁₋₆, -C-alquilo de C₁₋₆-C(=O)alcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-C(=O)arilo, -C(=O)alquilo(C₁₋₆), -C(=O)alcoxi(C₁₋₆), -C(=O)arilo, -SO₂arilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde la porción arilo de cualquier sustituyente que contiene arilo de Cy es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, NH₂, NH(de C₁₋₆), y -N-dialquilo(C₁₋₆); y en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido con arilo, uno a tres átomos de halógeno, o uno a tres sustituyentes oxo, y heterociclilo es opcionalmente espiro-fusionado a dicho Cy; y en donde los sustituyentes alquilo de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₆ de R³ son opcionalmente sustituidos con arilo o -C(=O)NR²⁷R²⁸, en donde dichos R²⁷ y R²⁸ son independientemente, hidrógeno; alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -

C(=O)alcoxi de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), o -N-dialquilo(C₁₋₆); o arilo, y
 R²⁷ y R²⁸ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están
 unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros, en donde los
 sustituyentes arilo, heteroarilo, y cicloalquilo de R³ son opcionalmente
 5 sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de
 R¹⁴; en donde R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de
 C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆),
 arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo, o nitro; y
 cualquiera de los sustituyentes que contienen alquilo de C₁₋₆ o alcoxi de C₁₋₆
 10 anteriores de R¹⁴ es opcionalmente sustituido en un átomo de carbono
 terminal con un sustituyente seleccionado de -NR²⁹R³⁰, arilo, heteroarilo, uno
 a tres halogen atoms, o hidroxilo; en donde R²⁹ y R³⁰ son independientemente
 hidrógeno; alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -
 C(=O)alcoxi de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), o -N-dialquilo(C₁₋₆); o arilo; y
 15 R²⁹ y R³⁰ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están
 unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros, n es 0 o 1; W es O o
 S; X es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, Y se selecciona independientemente del
 grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆ sustituido con -OSO₂NH₂ o hidroxilo;
 SO₃H, CO₂H, heteroarilo, -OC(=O)NH₂, y P(=O)OR₅R₆ siempre que cuando Y
 20 es CO₂H, A y Z deben ser ambos sistemas de anillo bicíclico, R⁵ se selecciona
 del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido
 con NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), 1,3-dioxolan-2-ilo,
 alquilcarboniloxi de C₁₋₆, alcoxicarboniloxi de C₁₋₆, alquilcarboniltio de C₁₋₆,

alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₆) alquilaminocarbonilo, uno a tres halógenos, o hidroxí; y arilo opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxí, o
5 nitro; alternativamente, cuando, R⁶ es alcoxi de C₁₋₈, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros; siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₆ sustituido con di-alquilamino(C₁₋₆)-carbonilo cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo, y siempre que R⁵ sea
10 distinto de alquilo de C₁₋₆ sustituido con alquilcarboniltio de C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo, R⁶ se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, heteroarilo, arilo, e hidroxí, en donde alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈, y alquenilo de C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con
15 un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcoxi de C₁₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), alquilcarboniloxi de C₁₋₆, alquilcarboniltio de C₁₋₆, alcoxycarboniloxi de C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), uno a tres átomos de halógeno, e hidroxí; y cuando R⁶ es alquilo de C₁₋₈, dicho alquilo de C₁₋₈ es
20 opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno adicionales de tal manera que uno a tres átomos de halógeno son opcionalmente cloro y uno a siete de los átomos de halógeno son opcionalmente flúor, en donde los sustituyentes heteroarilo y arilo de R⁶ son opcionalmente sustituidos con un

sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo, y nitro; Z es un sistema de anillo monocíclico o policíclico de siete a quince miembros seleccionado del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, heterociclilo benzo-fusionado, o cicloalquilo benzo-fusionado, opcionalmente sustituido con R⁴; R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, aril-alquilo(C₁₋₆), aril-alqueno(C₂₋₆), halógeno, -C(=O)Cy, -C(=O)NR³¹R³², arilo, -COO₂H, oxo, y ciano, en donde alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆ son opcionalmente sustituidos con -NR³³R³⁴, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, uno a tres átomos de halógeno, o hidroxilo; y arilo y heteroarilo son cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquiltio de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-sialquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, uno a tres átomos de halógeno, hidroxilo, y nitro; en donde dichos R³¹, R³², R³³ y R³⁴ son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y arilo, en donde alquilo es opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), o-N-dialquilo(C₁₋₆), y R³¹ con R³² y R³³ con R³⁴ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es hidrógeno

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

5



se selecciona independientemente del grupo que consiste de anillo, heteroarilo, y heterociclilo benzo-fusionado, opcionalmente sustituido con R^2 y R^3 .

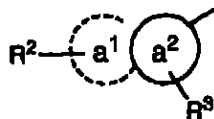
4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

10



es un sistema de anillo bicíclico de la fórmula

15



en donde la porción a^1 de a^1a^2 es opcionalmente sustituida con R^2 , y la porción a^2 es opcionalmente sustituida con R^3 .

5 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque a^2 es aromática.

20

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

(A)

se selecciona del grupo que consiste de naftilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidronaftilo, indanilo, tetralinilo y benzodioxolilo
5 cuando n es igual a cero; y A se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo cuando n es igual a uno.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

(A)

10

se selecciona de naftilo y benzotiazolilo cuando n es igual a cero; y A se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo cuando n es igual a uno.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es uno a tres sustituyentes
15 independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , metoxi, alcoxi de C_{2-6} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo de C_{1-6}), $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxí y nitro; en donde alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{2-6} son opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de $-NR^{11}R^{12}$, arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos e hidroxí

20

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , metoxi, alcoxi de C_{2-4} , hidroxí, halógeno y $-NH_2$.

10 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es alquilo de C_{1-4} , halógeno o $-NH_2$.

11 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es uno a tres sustituyentes
 5 independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alqueniilo de C_{2-6} , alcoxi de C_{1-6} , $-OCH_2$ -alqueniilo(C_{2-6}), NH_2 , $-NH$ (alquilo de C_{1-6}), $-N$ -dialquilo(C_{1-6}), $-NHC(=O)Cy$, $-N$ (alquilo de $C_{1-6})C(=O)Cy$, $-C(=O)$ alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ - cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), $-C(=O)NHCy$, $-C(=O)N$ (alquilo de $C_{1-6})Cy$, $-C(=O)Cy$, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$,
 10 halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo y ariloxi; en donde alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ -cicloalquilo, $-N$ -cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), $-NHCy$, $-N$ (alquilo de $C_{1-6})Cy$, arilo, heteroarilo, halógeno, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)$ alcoxi(C_{1-4}), y $-C(=O)Cy$;
 15 en donde alqueniilo es opcionalmente sustituido en un carbono terminal con arilo y $-C(=O)NR^{27}R^{28}$; y en donde arilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^{14} .

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
 20 caracterizado además porque R^3 es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), halógeno; y arilo; en donde alquilo y

alcoxi son opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con uno a tres átomos de flúor, -NH_2 , -NHCy , o $\text{-N(alquilo de C}_{1-4}\text{)Cy}$, y en donde arilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con un grupo independientemente seleccionados de R^{14}

- 5 13 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque R^3 es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de trifluorometilo, alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, -NH_2 , -NHC(=O)Cy , o halógeno.
- 10 14 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es NHC(=O)Cy , y Cy es piperadinilo; en donde dicho piperadinilo es sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquilo de $\text{C}_{1-4}\text{C(=O)alquilo de C}_{1-4}$, alquilo de $\text{C}_{1-4}\text{-C(=O)alcoxi de C}_{1-4}$, alquilo de $\text{C}_{1-4}\text{-C(=O)arilo}$,
 15 $\text{-C(=O)alquilo(C}_{1-4}\text{)}$, $\text{-C(=O)alcoxi(C}_{1-4}\text{)}$, -C(=O)arilo , $\text{-SO}_2\text{arilo}$, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; en donde arilo y la porción arilo del alquilo de $\text{C}_{1-4}\text{-C(=O)arilo}$, -C(=O)arilo , y $\text{-SO}_2\text{-arilo}$ es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, NH_2 , $\text{NH(alquilo de C}_{1-6}\text{)}$, o
 20 $\text{-N-dialquilo(C}_{1-4}\text{)}$; y en donde heterociclilo es opcionalmente sustituido con arilo, uno a tres átomos de halógeno o un sustituyente oxo.

15 15 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es trifluorometilo, uno a dos átomos de flúor,

cloro, metoxi, trifluorometoxi, o NH_2 ; además, cuando A es naftilo y n es igual a cero, R^3 es (4-[[1-(naftalen-2-carbonil)-piperadin-4-carbonil]-amino]-naftalen-2-ilo.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque X es hidrógeno o alquilo de C_{1-3}

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque X es hidrógeno

18 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado además porque Y se selecciona independientemente de un
10 grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} , SO_3H , CO_2H , heteroarilo, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$,
y $\text{P}(=\text{O})\text{OR}^5\text{R}^6$, en donde alquilo es sustituido con un sustituyente
seleccionado del grupo que consiste de $-\text{OSO}_2\text{NH}_2$ e hidroxilo.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque Y se selecciona independientemente de SO_3H o
15 $\text{P}(=\text{O})\text{OR}^5\text{R}^6$.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque Y es $\text{P}(=\text{O})\text{OR}^5\text{R}^6$.

21 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R^5 se selecciona del grupo que consiste de
20 hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con NH_2 , $-\text{NH}$ -alquilo(C_{1-6}),
 $-\text{N}$ -dialquilo(C_{1-6}), alquilcarboniloxi de C_{1-6} , alcoxicarboniloxi de C_{1-6} ,
alquilcarboniltio de C_{1-6} , alquilaminocarbonilo(C_{1-6}), di-alquilaminocarbonilo(C_{1-6}), uno a tres halógenos, o hidroxilo; y arilo opcionalmente sustituido con alquilo

de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, hidroxilo, o nitro; alternatively, cuando R⁶ es alcoxi de C₁₋₆, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros, y siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₆ sustituido con di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluorofenilo, n es 1, R⁶ es OH, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo, y siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₆ sustituido con alquilo de carboniltio de C₁₋₆ cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R⁵ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarboniloxi de C₁₋₆, alcóxicarboniloxi de C₁₋₆, alquilcarboniltio de C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), uno a tres halógenos, o hidroxilo; y arilo; alternatively, cuando R⁶ es alcoxi de C₁₋₆, R⁵ y R⁶ se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 6-7 miembros; y siempre que cuando R⁵ es alquilo de C₁₋₃ sustituido ya sea con di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) o alquilcarboniltio de C₁₋₆, el sistema de anillo A es distinto de 3,4-difluoro-fenil cuando n es 1 y Z-R⁴ 5-cloro-benzotiofen-3-ilo

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarboniloxi de C₁₋₆, alcoxi de carboniloxi de C₁₋₆,

alquilcarboniltio de C_{1-6} , alquilaminocarbonilo(C_{1-6}), o di-
alquilaminocarbonilo(C_{1-6}); y alternativamente, cuando R^6 es alcoxi de C_{1-6} , R^5
y R^6 se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un
anillo monocíclico de 6 miembros, siempre que R^5 sea distinto de alquilo de
5 C_{1-3} sustituido con di-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}) cuando el sistema de anillo A
es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R^6 es OH, y Z- R^4 es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo, y
siempre que R^5 sea distinto de alquilo de C_{1-3} sustituido con alquilcarboniltio
de C_{1-6} cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R^6 es CH_3 ,
y Z- R^4 es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo.

10 24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R^6 se selecciona del grupo que consiste de
alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , heteroarilo, arilo, e hidroxil; en
donde alquilo, alcoxi, y alquenilo son opcionalmente sustituidos en un átomo
de carbono terminal con un sustituyente independientemente seleccionado del
15 grupo que consiste de alcoxi de C_{1-4} , arilo, heteroarilo, heterociclilo,
alquilcarboniloxil de C_{1-6} , alquilcarboniltio de C_{1-6} , alcoxycarboniloxil de C_{1-6} ,
alquilaminocarbonilo(C_{1-6}), di-alquil aminocarbonilo (C_{1-6}), e hidroxil, y en
donde heteroarilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres
sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de
20 arilo, hidroxil, alcoxi de C_{1-6} , y halógeno

25 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R^6 se selecciona del grupo que consiste de
alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , heteroarilo, arilo, e hidroxil, en donde alquilo es

opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado de alcoxi de C₁₋₃, arilo, o hidroxí; y alcoxi es opcionalmente sustituido en un carbono terminal con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilcarbonilo de C₁₋₆, y di-alquil-aminocarbonilo (C₁₋₆); y en donde heteroarilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de arilo, hidroxí, alcoxi de C₁₋₆, y halógeno.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R⁶ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, metoxipropilo, fenetilo, benzo[1,3]dioxol-5-il-propilo, hidroxí, y alcoxi de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo de C₁₋₆, y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆)

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es un arilo biccliclo o heteroarilo biciclico; en donde arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con el grupo R⁴; siempre que cuando Y es CO₂H, A debe ser un biciclo

28 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z se selecciona del grupo que consiste de indolilo, benzotiofenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo y benzotiazolona.

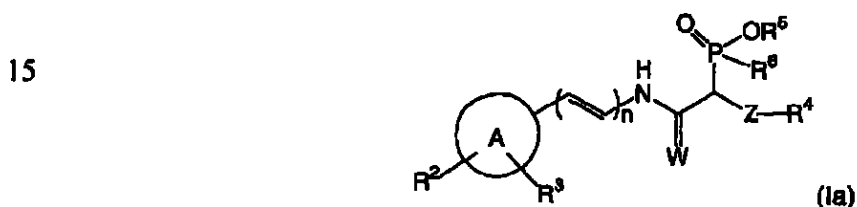
29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es indolilo, benzotiofenilo y naftalenilo.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionados

del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, aril-alquenilo (C₂₋₆), halógeno, -C(=O)Cy, -C(=O)NR³¹R³², arilo, -CO₂H, oxo, y ciano; en donde alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos en un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de -NR³³R³⁴, arilo, uno a tres átomos de halógeno, e hidroxil, en donde arilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, arilo, halógeno, hidroxil, y nitro

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R⁴ es de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo, metilo, fenil-alquenilo(C₂₋₆), y -C(=O)(2-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonilo)).

32.- Un compuesto de la fórmula (Ia)



en donde



se selecciona del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, heterociclilo benzo-fusionado, opcionalmente sustituido con R² y R³, R² es de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de

alquilo de C₁₋₆, metoxi, alcoxi de C₂₋₆, -NH-(alquilo C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxí, y nitro, en donde alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, son opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de -NR¹¹R¹², arilo, heteroarilo, uno a tres

5 halógenos e hidroxí; en donde los sustituyentes alquilo de C₁₋₄ y alcoxi de C₂₋₆ de R² son opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de -NR¹¹R¹², arilo, heteroarilo, uno a tres halógenos e hidroxí; en donde R¹¹ y R¹² son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,

10 alquilo de C₁₋₆ y arilo, en donde el sustituyente alquilo de C₁₋₆ de R¹¹ o R¹² es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxí, arilo, -C(=O)-alcoxi de C₁₋₄, o -NR¹⁵R¹⁶, en donde dicho R¹⁵ y R¹⁶ son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y arilo, y dichos R¹⁵ y R¹⁶ se toman

15 opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros, R³ es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N-dialquilo(C₁₋₆), -NHC(=O)Cy, -N(alquilo de C₁₋₆) C(=O)Cy, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, -

20 C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NHcicloalquilo, -C(=O)N-cicloalquilo(alquilo de C₁₋₆), -C(=O)NHCy, -C(=O)N(alquilo de C₁₋₆)Cy, -C(=O)Cy, -OC(=O)NR¹⁹R²⁰, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, arilo y ariloxi; en donde alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo que consiste de $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NH}(\text{cicloalquilo})$, $-\text{N}$ -
 cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), $-\text{NHCy}$, $-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-6})\text{Cy}$, arilo, heteroarilo,
 halógeno, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{alcoxi de } \text{C}_{1-4}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{Cy}$,
 en donde alqueno es opcionalmente sustituido en un átomo de carbono
 5 terminal con arilo y $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$; y en donde arilo y cicloalquilo son
 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente
 seleccionados de R^{14} ; Cy es un heterociclilo opcionalmente sustituido con un
 sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alquilo de
 $\text{C}_{1-6}-\text{C}(=\text{O})$ alquilo de C_{1-6} , $-\text{C}$ -alquilo de $1-6\text{C}(=\text{O})\text{alcoxi de } \text{C}_{1-6}$, alquilo de $\text{C}_{1-6}-$
 10 $\text{C}(=\text{O})\text{arilo}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{alcoxi}(\text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{arilo}$, $-\text{SO}_2\text{arilo}$, arilo,
 heteroarilo y heterociclilo; en donde la porción arilo del alquilo de $\text{C}_{1-4}-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{arilo}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{arilo}$, y $-\text{SO}_2\text{-arilo}$ son opcionalmente sustituidas con uno a
 tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste
 de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-6})$, o
 15 $-\text{N}$ -dialquilo(C_{1-4}); y en donde heterociclilo es opcionalmente sustituido con
 arilo, uno a tres átomos de halógeno o uno a tres sustituyentes oxo; y en
 donde heterociclilo es opcionalmente espiro-fusionado a dicho Cy; R^5 se
 selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente
 sustituido con NH_2 , $-\text{NH}$ -alquilo(C_{1-6}), $-\text{N}$ -dialquilo(C_{1-6}), alquilcarboniloxi de C_{1-}
 20 6 , alcoxycarboniloxi de C_{1-6} , alquilcarboniltio de C_{1-6} , alquilaminocarbonilo(C_{1-6}),
 di-alquilaminocarbonilo(C_{1-6}) alquilaminocarbonilo, uno a tres halógenos, o
 hidroxilo; y arilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} ,
 alquiltio de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo(C_{1-6}), $-\text{N}$ -dialquilo(C_{1-6}),

arilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, o nitro; alternativamente, cuando, R^6 es alcoxi de C_{1-6} , R^5 y R^6 se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 5-8 miembros; siempre que R^5 sea distinto de alquilo de C_{1-3} sustituido con di-

5 alquilamino(C_{1-6})-carbonilo cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R^6 es distinto de alquilo de C_{1-3} sustituido con alquilcarbonilo de C_{1-6} cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R^6 es CH_3 , y Z- R^4 es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; R^6 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , heteroarilo, arilo, e hidroxilo, en donde alquilo es

10 opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente seleccionado de alcoxi de C_{1-3} , arilo, o hidroxilo, y alcoxi es opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilcarbonilo de C_{1-6} , y alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), y en donde heteroarilo y arilo son

15 opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de arilo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} , y halógeno; es un arilo biccíclico o heteroarilo bicíclico; en donde arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con el grupo R^4 , siempre que cuando Y es CO_2H , A y Z deben ser ambos un biciclo; R^4 es uno a tres

20 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , aril-alqueno(C_{2-6}), halógeno, - $C(=O)Cy$, - $C(=O)NR^{31}R^{32}$, arilo, $-CO_2H$, oxo, y ciano; en donde el alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo que consiste de -NR²¹R²², arilo, uno a tres átomos de halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, arilo, halógeno, hidroxí y nitro, en donde dicho R³¹, R³², R³³ y R³⁴ son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y arilo, en
 5 donde alquilo es opcionalmente sustituido con hidroxí, arilo, -C(=O)alcoxi de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₆), o-N-dialquilo(C₁₋₆), y R³¹ con R³² y R³³ con R³⁴ se toman opcionalmente junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de cinco a siete miembros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque



se selecciona de group que consiste de naftilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidronaftilo, indanilo, tetralinilo y benzodioxolilo
 15 cuando n es igual a cero; y A se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo, o piridin-3-ilo cuando n es igual a uno.

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque



se selecciona de fenilo, piridin-2-ilo, o piridin-3-ilo cuando n es igual a uno

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34,

caracterizado además porque R^2 es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , metoxi, alcoxi de C_{2-4} , hidroxilo, halógeno, y $-NH_2$

36.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 35,
 5 caracterizado además porque R^3 es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ -cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), halógeno, y arilo; en donde alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono terminal con
 10 uno a tres átomos de flúor, $-NH_2$, $-NHCy$, o $-N$ (alquilo e C_{1-4}) Cy ; y en donde arilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con un grupo independientemente seleccionados de R^{14} .

37 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 36,
 caracterizado además porque R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-3} opcionalmente
 15 sustituido con alquilcarboniloxi de C_{1-6} , alcoxicarboniloxi de C_{1-6} , alquilcarboniltio de C_{1-6} , alquilaminocarbonilo(C_{1-6}), o dialquilaminocarbonilo (C_{1-6}); y alternativamente, cuando R^6 es alcoxi de C_{1-8} , R^5 y R^6 se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 6 miembros; y siempre que R^5 sea distinto de alquilo de C_{1-3} sustituido con di-
 20 alquilaminocarbonilo (C_{1-6}) cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R^6 es OH, y Z- R^4 es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y siempre que R^5 sea distinto de alquilo de C_{1-3} sustituido con alquilcarboniltio de C_{1-6} cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R^6 es CH_3 , y Z- R^4 es 5-cloro-

benzotiofen-3-ilo

38.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado además porque R⁶ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, metoxipropilo, fenetilo, benzo[1,3]dioxol-5-il-propilo, hidroxi, y
5 alcoxi de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo de C₁₋₆, y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₈).

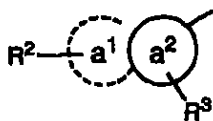
39.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado además porque Z se selecciona independientemente del grupo que consiste de indolilo, benzotiofenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo y
10 benzotiazolinilo

40.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado además porque R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₁₋₆, aril-alquenilo (C₂₋₆), halógeno, -C(=O)Cy; en donde arilo es opcionalmente sustituido con un
15 sustituyente seleccionado de halógeno o alcoxi de C₁₋₄.

41.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque



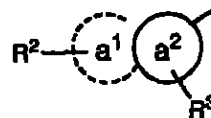
20 es un sistema de anillo de la fórmula:



en donde la porción a^1 de a^1a^2 es opcionalmente sustituida con R^2 ; y la porción a^2 es opcionalmente sustituida con R^3 y n es 0.

42.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque la porción a^2 es aromática y

5



se selecciona del grupo que consiste de naftilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidronaftilo, indanilo, tetralinilo y benzodioxolilo.

10

43 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado además porque R^2 es un sustituyente independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , metoxi, alcoxi de C_{2-4} , hidroxilo, halógeno y $-NH_2$.

44 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque R^3 es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ cicloalquilo, $-C(=O)N$ - cicloalquilo(alquilo de C_{1-6}), halógeno; y arilo; en donde alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituido en un átomo de carbono terminal con uno a tres átomos de flúor, $-NH_2$, $-NHCy$, $o-N$ (alquilo de $C_{1-4})Cy$; y en donde arilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con un grupo independientemente seleccionado de R^{14}

20

45.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 44,

caracterizado además porque R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcoxicarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilitio de C₁₋₆, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) o di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆); y alternativamente, cuando R⁶ es alcoxi de C₁₋₆, R⁵ y R⁶ se toman junto
5 con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo monocíclico de 6 miembros; siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₃ sustituido con di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) cuando el sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es OH, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo; y siempre que R⁵ sea distinto de alquilo de C₁₋₃ sustituido con alquilcarbonilitio de C₁₋₆ cuando el
10 sistema de anillo A es 3,4-difluoro-fenilo, n es 1, R⁶ es CH₃, y Z-R⁴ es 5-cloro-benzotiofen-3-ilo

46 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque R⁶ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, metoxipropilo, fenetilo, benzo[1,3]dioxol-5-il-propilo, hidroxilo, y
15 alcoxi de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alquilcarbonilo de C₁₋₆, y dialquilaminocarbonilo(C₁₋₆).

47.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Z se selecciona independientemente del grupo que consiste de indolilo, benzotiofenilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y
20 benzotiazolona

48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque R⁴ es uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₁₋₆, aril-alquenilo (C₂.

6), halógeno, -C(=O)Cy; en donde arilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno o alcoxi de C₁₋₄.

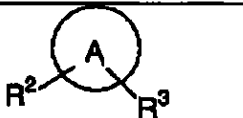
49.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque R¹, anillo A, R², R³, R⁵, R⁶, Z, y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de

5

10

15

20

	R ⁵	R ⁶	n	W	Z-R ⁴
naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
4-fluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Me- tenzotiofen-2-ilo
3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-N-metil-indol-3-ilo
4-[[1-(naftalen-2-ilcarbonil)-piperadín-4-ilcarbonil]-amino}naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-F-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-F-N-metil-indol-3-ilo
4-amino-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Br-N-metil-indol-3-ilo
Fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	3-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-trifluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	Fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	4-fluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	N-metil-indol-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Br-benzotiofen-3-ilo
	4-fluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	piridin-3-ilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	N-(3-fenil-alil)-indol-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	CH ₂ CH ₃	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	H	CH ₂ CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	benzotiazol-6-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	3-metoksi-propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-(4-(4-metoksifenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	fenetilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	fenilo	H	OH	1	O	naftalen-1-ilo

230

5	4-metoxi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	3-(benzo [1,3]dioxol-5-il)-propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	3-(naftilen-1-il) propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-(4-(benciloxycarbonil)-piperazin-1-ilcarbonil))-benzotiofen-3-ilo
	4-metil-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-2-ilo
10	naftalen-2-ilo	H	3-(4-hidroxi-fenil) propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-((N-benzoil-piperidin-4-ilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	S	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	3-[(1-fenil)-ciclohex-1-enil-N-metil-aminocarbonil]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-((4-F-fenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	(3-fenil) propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	3,4-dimetoxi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	(4-fenil) butilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	6-Cl-N-metil-indol-3-ilo

	naftalen-2-ilo	H	3-(4-metoksi-fenil)propilo	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-[4-((3-fenetil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
5	benzotiofen-5-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-carboxi-N-Me-indol-3-ilo
	quinolin-3-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	7-Cl-N-metil-indol-3-ilo
	benzo[b]tiofen-6-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	3-[4-(6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-ilcarbonil]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	4-bifenilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	N-ciclopropil metil-indol-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	4-Cl-N-metil-indol-3-ilo
15	benzotiofen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-ciano-N-metil-indol-3-ilo
	4-hidroxi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	(6-Br)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	Indol-3-ilo
20	2-amino-benzotiazol-6-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-(ciclohexil-amino)metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Ph-benzotiofen-3-ilo

5	3-(<i>N</i> -bencil-amino-carboniloximetil) naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(piridin-4-il-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-metoksi- <i>N</i> -metil-indol-3-ilo
	3-(metoksi-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	6-Br-benzotiofen-3-ilo
10	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	<i>N</i> -isopropil-indol-3-ilo
	4-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	quinolin-6-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	4-trifluorometil-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	<i>N</i> -fenil-indol-3-ilo
15	4-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-piperidin-1-ilcarbonil)-naftalen-1-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	indanilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-Cl-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ilo
	((3-fenil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	Ph	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	((3-metil)-ciclohexilamino) metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(ciclopentil- <i>N</i> -metilamino-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo

5	3-((5-metoksi-carbonil)amino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-il-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(fenilamino-carboniloksi)metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(fenilamino-carbonil)metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	quinolin-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	3-((4-fenoksi-fenil)-amino-carboniloksi)metil) naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	5-(4-F-fenil)-N-metil-indol-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	4-Br-benzotiofen-3-ilo
15	3-[(4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-ilcarbonil)]-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(4-fenil)-piperidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-((naftalen-2-ilcarbonil)-piperidin-4-ilmetilamino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
20						

	3-((3-bencensulfonil)-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
5	3-(N-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decano-8-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(naftalen-2-ilaminocarbonilo xi-metil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	2-fluorenilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	3-(bencilamino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	(3-OH)naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(N-bencil-3-acrilamida)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-((5-fenil)-pentilamino)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
15	3-(N-bencil-N-metil-aminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-[(5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-5-il)-propil]-metil-amino-metil-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
20	3-(4-(benzotiazol-2-il-piperidin-1-ilcarbonil))-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo

	1-(2-oxo-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
5	3-([2-(3,4-dimetoksi-fenil)-etil]-N-metilaminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	1-Me-1H-pirrol[2,3-b]piridina
	3-((4-OH-ciclohexilamino)-metil)naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-carboxi-benzotiofen-3-ilo
	3-(bencilaminocarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(3-fenil-aliloksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(benciloksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
15	3-(metoxi-carbonil-metoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(ciclopentil-amino-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	
	3-(fenetil-metilaminometil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
20	naftalen-2-ilo	H	CH ₃	0	O	2-(bencilamino-carbonil)-benzotiofen-3-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	N-fenil-indol-4-ilo
	indol-5-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(3-fenil-propilcarbamoil)-metoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo

5	3-(2-fenil-pirrolidin-1-ilcarbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-amino-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-((5-hidroxi-pentilamino)-metil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	1-(metoksi-carbonil-metoksi)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	benzo[1,3]-dioxolilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
10	isoquinolin-3-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-fenoksi-fenilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	3-(isopropiloksi-carbonil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	benzotiofen-2-ilo
	3-[[1-(naftalen-2-ilcarbonil)-piperidin-4-ilcarbonil]-amino-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
15	3-(bencilmetil-aminometil)-naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	naftalen-1-ilo
	naftalen-2-ilo	H	OH	0	O	6-(4-butilfenil)-benzotiofen-3-ilo
	trans 2-fenil-cicloprop-1-ilo	H	CH ₃	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-metoksi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	benzofuran-2-ilo	H	CH ₃	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	2-nitro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-metil-carboniloksi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-hidroxi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	piridin-2-ilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-amino-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-trifluorometoksi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-metoksi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	2-metil-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,6-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	4-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-ureido-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-(NHC(=O)) ₂ NH ₂ -	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	2-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,3-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-bromo-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	2,3-dimetoksi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-nitro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-bromo-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dimetoksi-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,5-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

	3-amino-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	fenilo	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-		1	O	naftalen-1-ilo
	fenilo	3-metoksi-prop-1-ilo	OH	1	O	naftalen-1-ilo
	fenilo	3-metoksi-prop-1-ilo	3-metoksi-prop-1-il-oxi	1	O	naftalen-1-ilo
5	fenilo	2-(1,3-dioxolan-2-il)-et-1-ilo	OH	1	O	naftalen-1-ilo
	fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	O	naftalen-1-ilo
	fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	naftalen-1-ilo
	fenilo	(2-dimetil-amino)-et-1-ilo	2-dimetil-amino-etoksi	1	O	naftalen-1-ilo
10	fenilo	-CH ₂ C(=O)Net ₂	-OCH ₂ C(=O)Net ₂	1	O	naftalen-1-ilo
	fenilo	-(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	-O(CH ₂) ₂ SC(=O)t-butilo	1	O	naftalen-1-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	(2-dimetil-amino)-et-1-ilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	3,4-difluoro-fenilo	(2-amino)-et-1-ilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)Net ₂	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	-OCH ₂ OC(=O)t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)Net ₂	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O)metilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	2-metoxi-fenilo	H	OH	0	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	piridin-2-ilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-trifluorometoxi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-metoxi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,6-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	2,6-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,3-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-bromo-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	2,3-dimetoxi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-nitro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-bromo-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dimetoxi-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,5-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	3,5-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,4-difluoro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-amino-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dicloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,4-difluoro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	3,5-dilfuoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	2,3-dilfuoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
10	2,3-dimetoxi- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	3,5-dimetoxi- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
15	2,5-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	2,4-difluoro- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t- butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
20	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	pindin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
	3-trifluorometoxi- fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo

5	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1		5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	pindin-2-ilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
	2-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
	2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
	3-nitro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
	3-bromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
	10	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-amino-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo	
15	2-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	piridin-2-ilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-trifluorometoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-metoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,6-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
		2-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O
20	3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,3-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
		2,3-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O

5	3-nitro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-bromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dimetoxi-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,5-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dicloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2,4-difluoro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-amino-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dibromo-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	3-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-ciano-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	2-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	4-fluoro-3-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-5-cloro-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dibromo-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-ciano-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-ciano-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	H	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	CH ₃	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	-OCH ₂ OC(=O) t-butilo	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

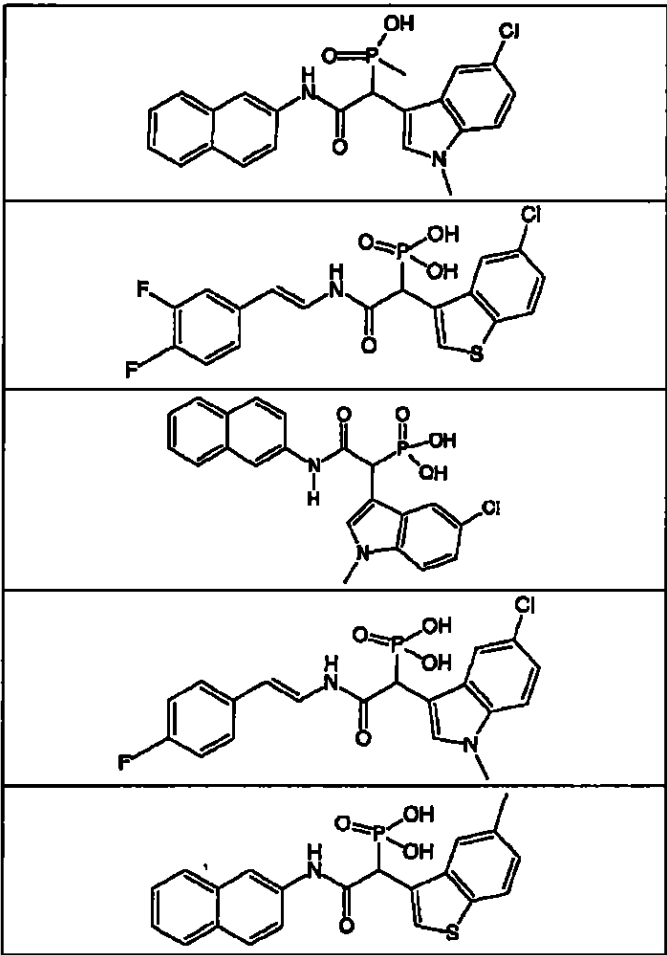
5	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
10	2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ OC(=O) t-butilo	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
15	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-ciano-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
20	4-fluoro-3-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	2-fluoro-5-cloro-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo
	3,5-dibromo-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3-ilo

5

3-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
2-ciano-fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo
y					
3-fluoro-5- trifluorometil- fenilo	-CH ₂ OC(=O) isopropiloxi	OH	1	O	5-Cl-benzotiofen-3- ilo

50 - Los compuestos de conformidad con la reivindicación 32, caracterizados además porque los compuestos tienen una fórmula seleccionada del grupo que consiste de.

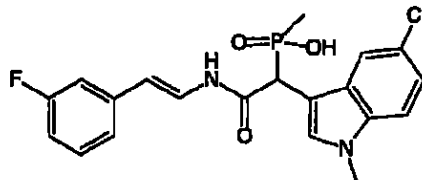
10



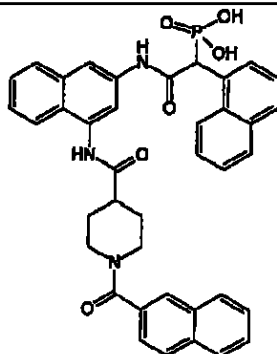
15

20

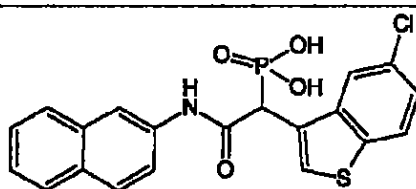
5



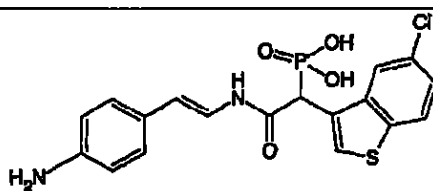
10



15



20

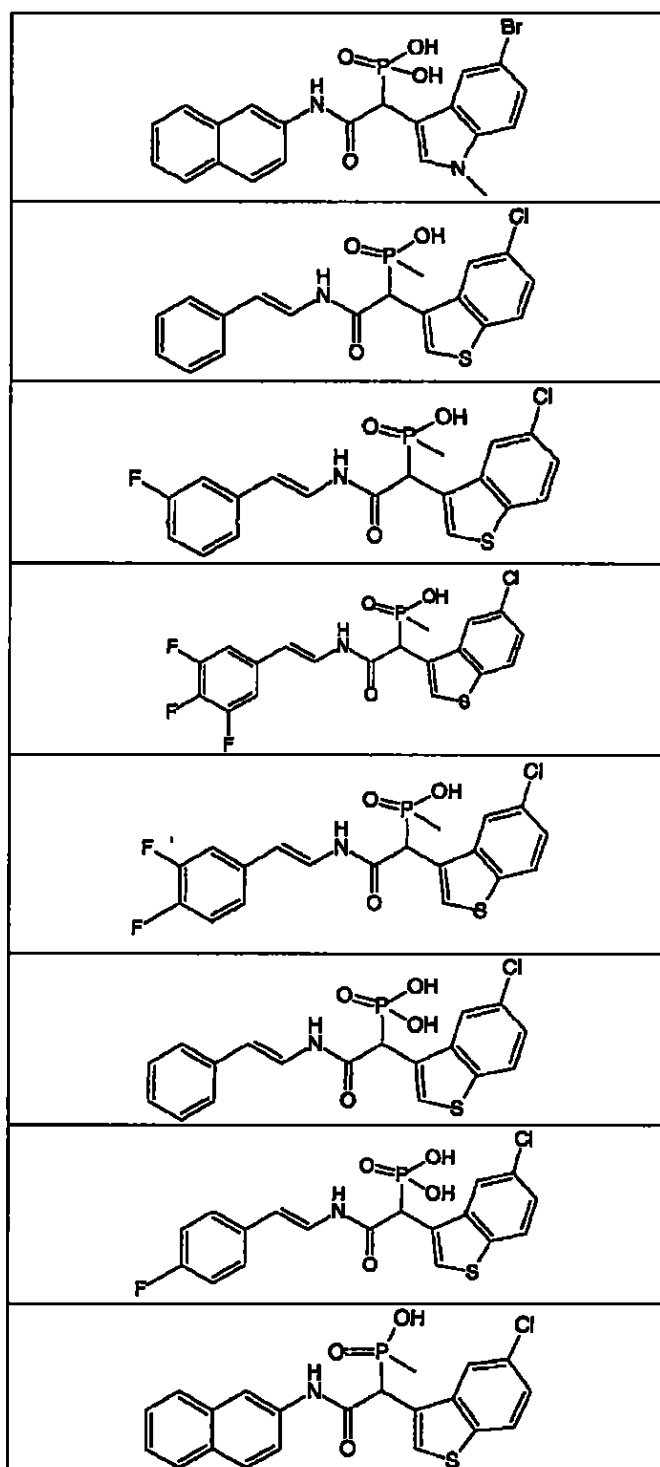


5

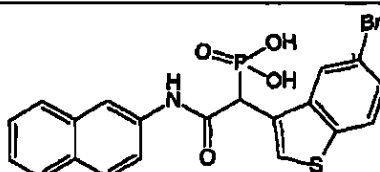
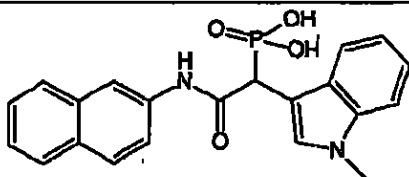
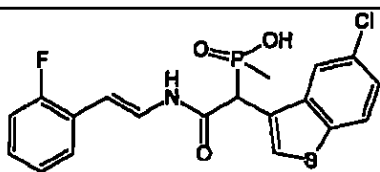
10

15

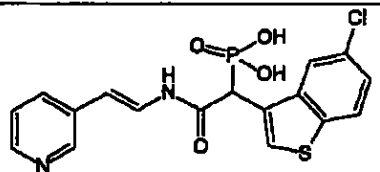
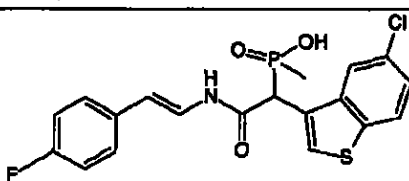
20



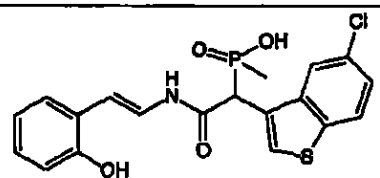
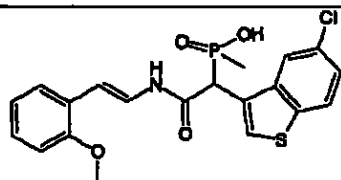
5



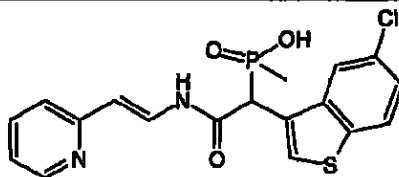
10



15



20

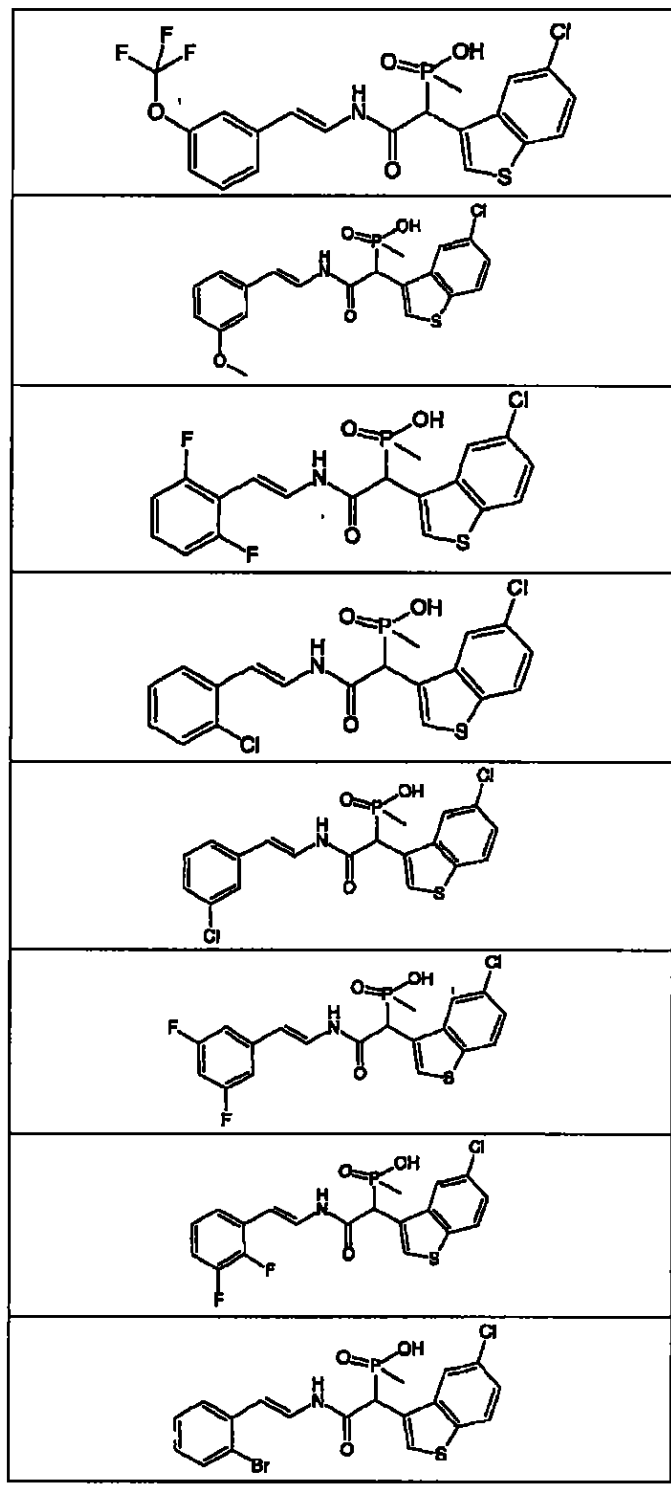


5

10

15

20



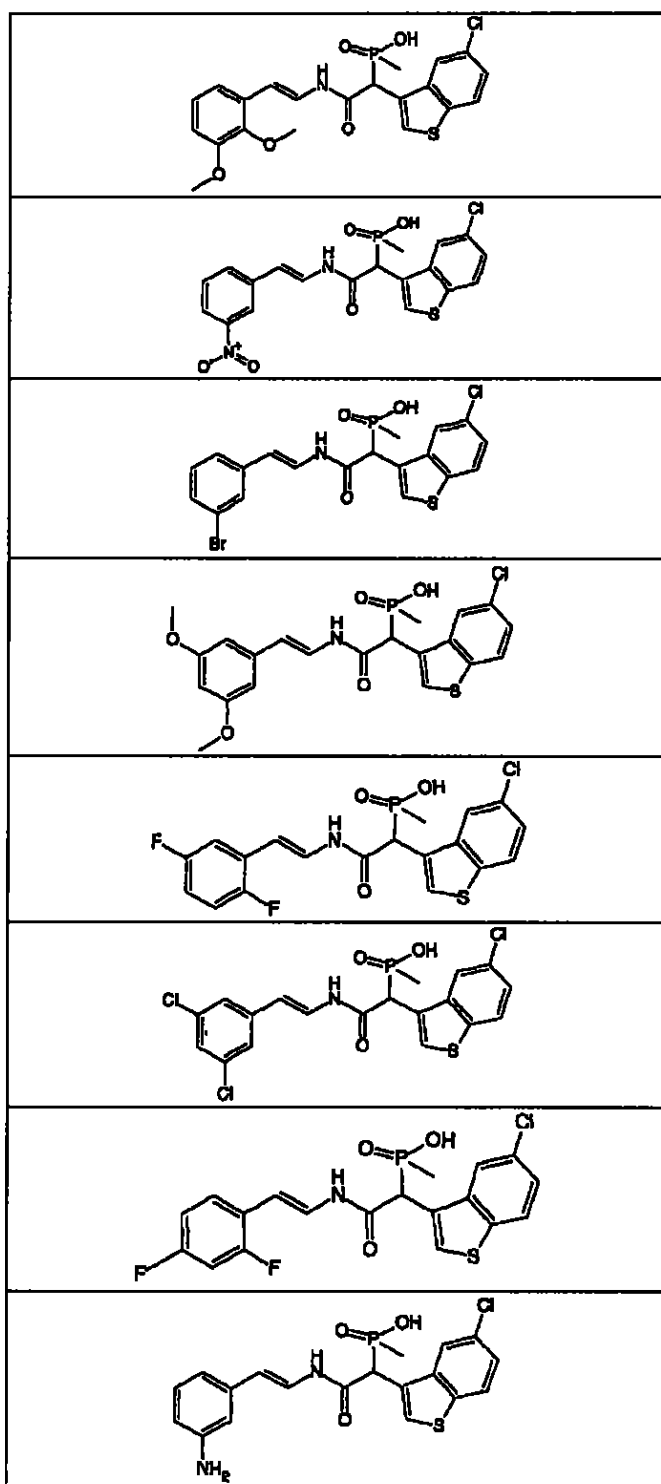
244

5

10

15

20



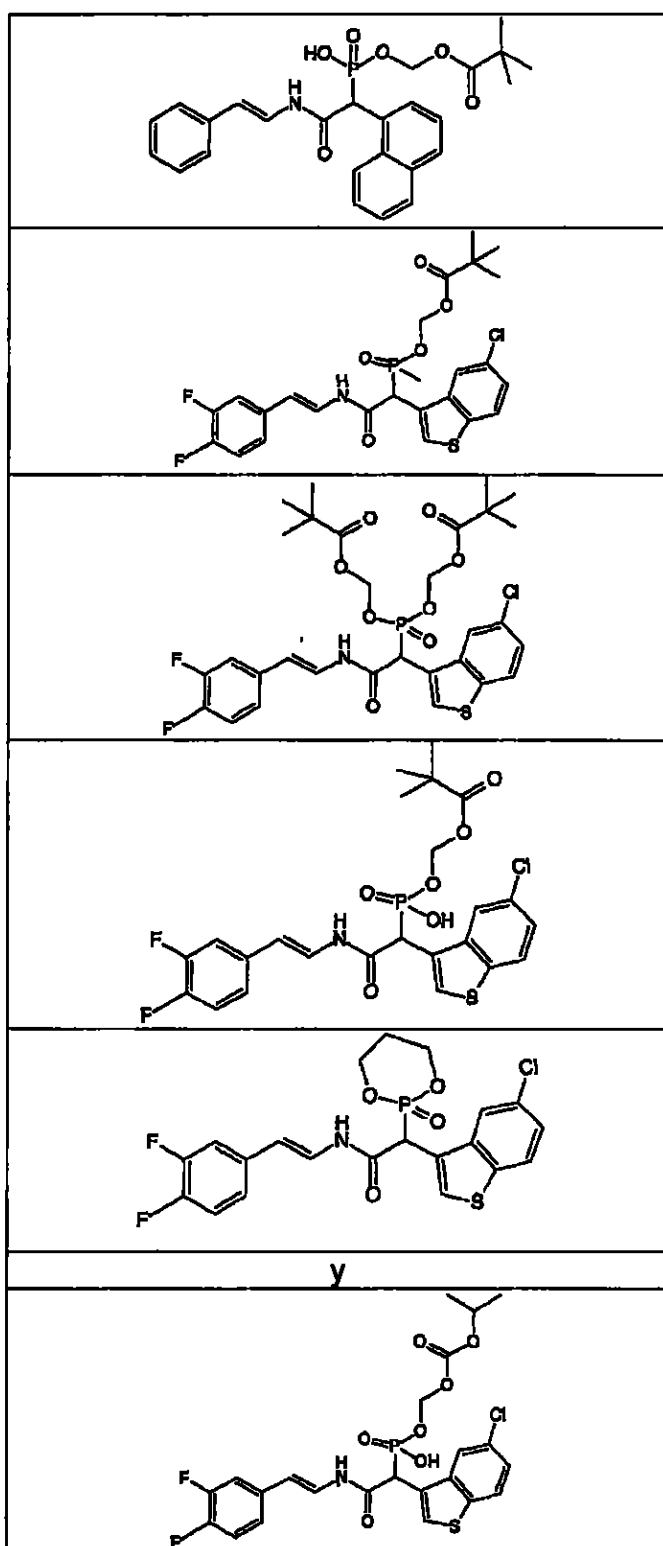
245

5

10

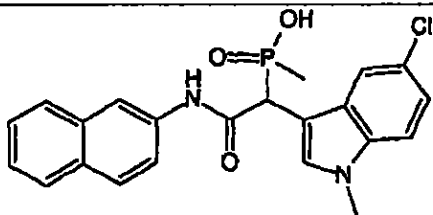
15

20

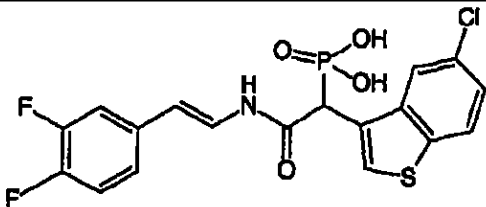


51.- Los compuestos de conformidad con la reivindicación 32, caracterizados además porque los compuestos tienen una formula de.

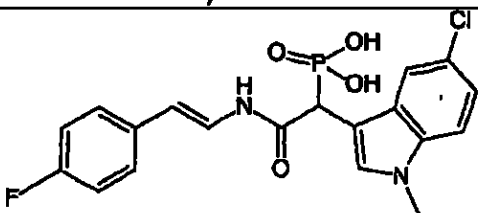
5



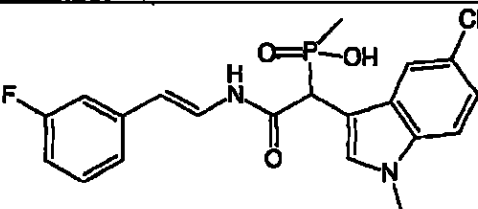
10



15



20

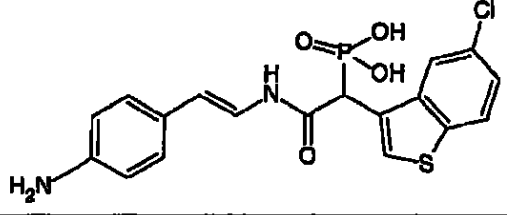
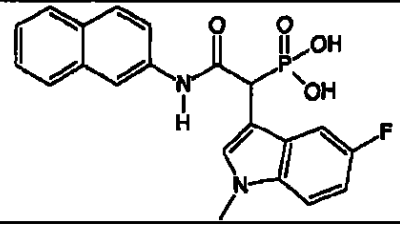
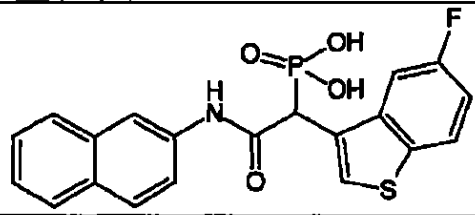
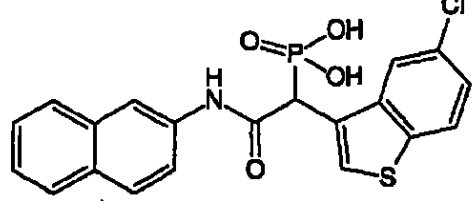
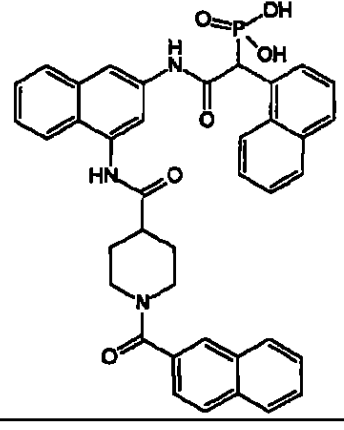
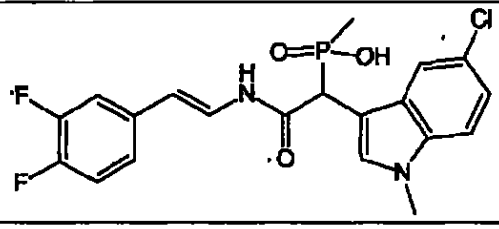


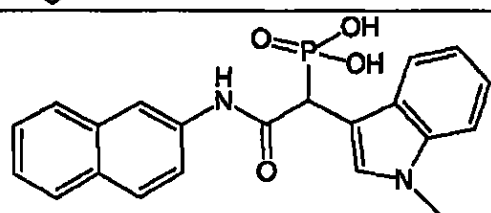
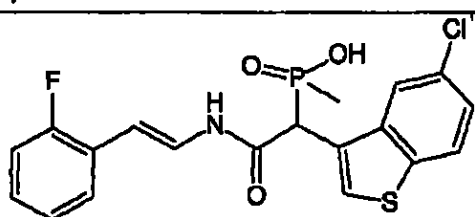
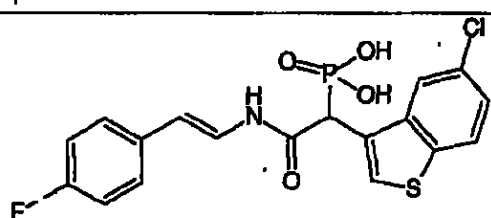
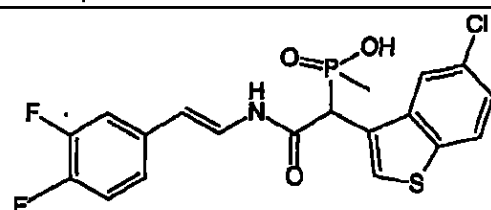
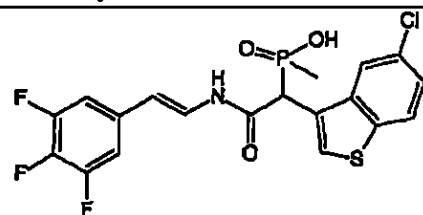
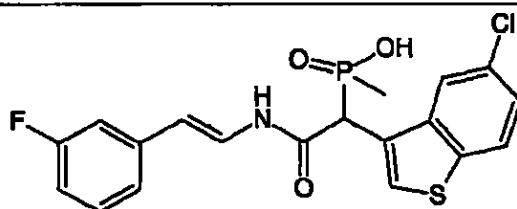
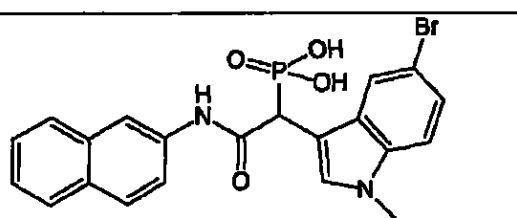
5

10

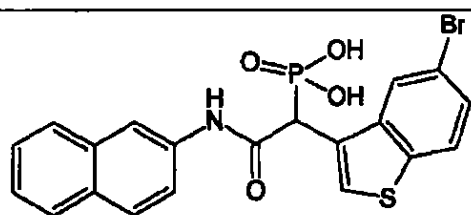
15

20

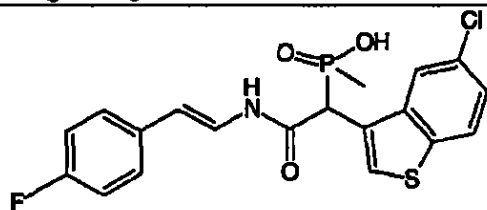




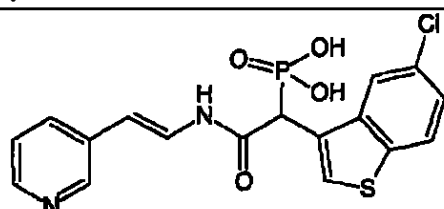
5



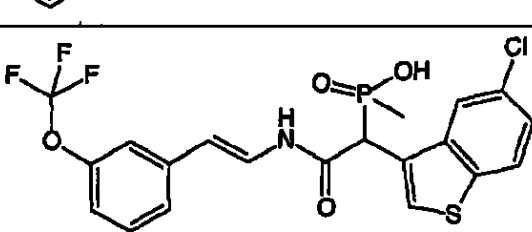
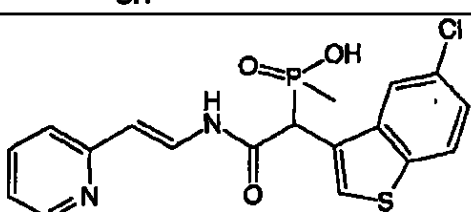
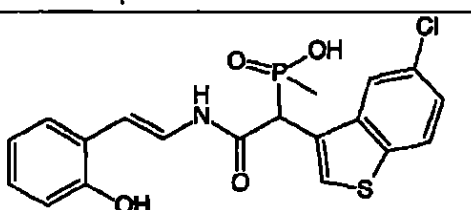
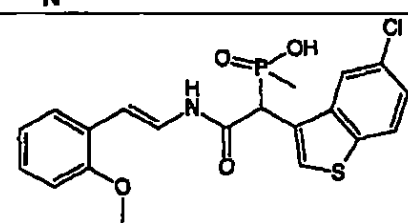
10



15



20

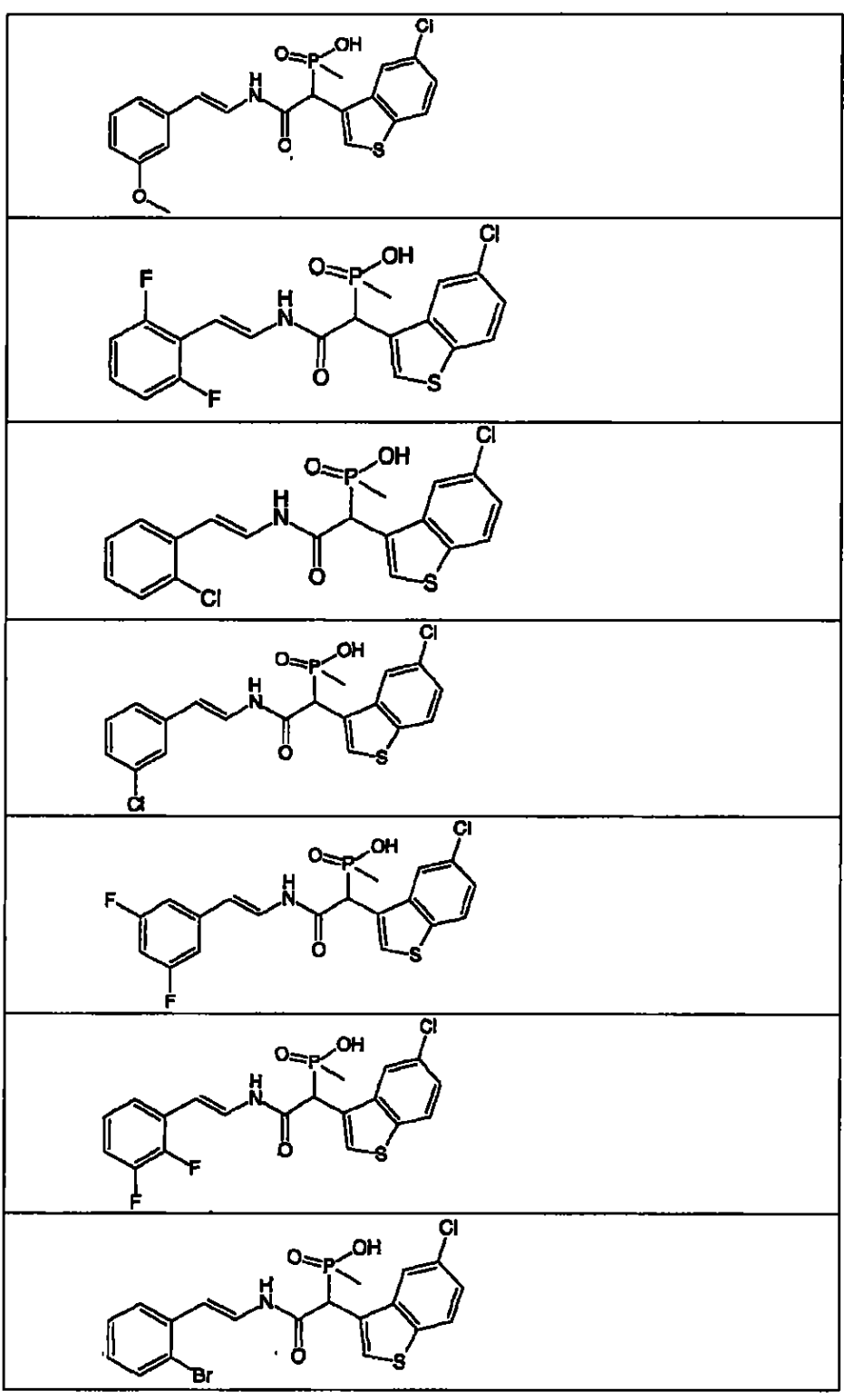


5

10

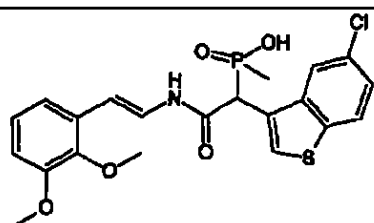
15

20

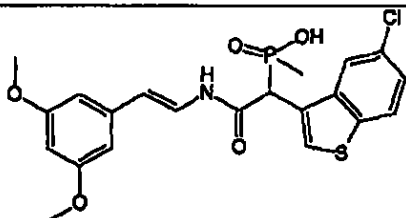


251

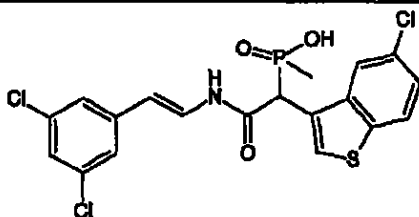
5



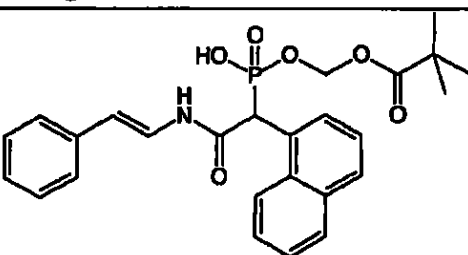
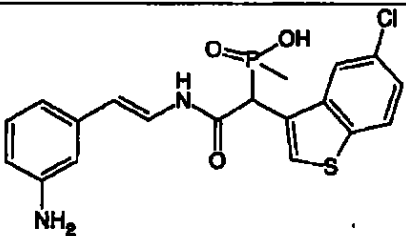
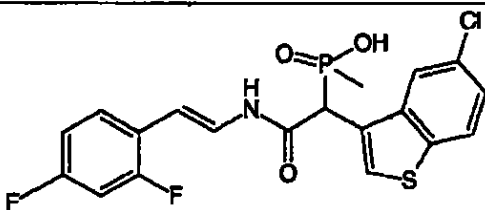
10



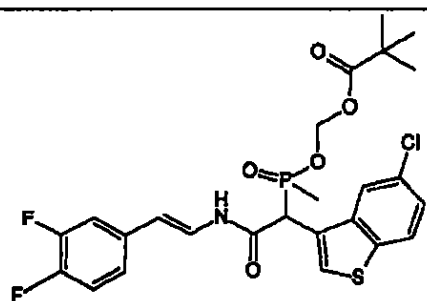
15



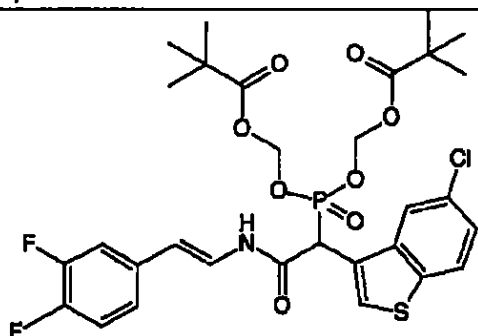
20



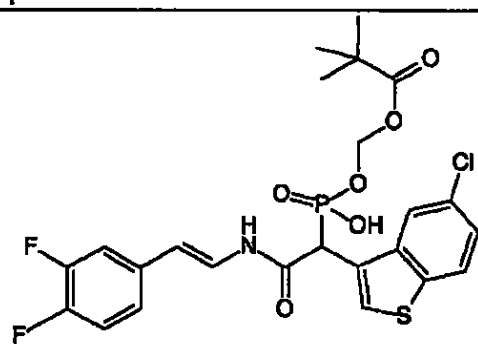
5



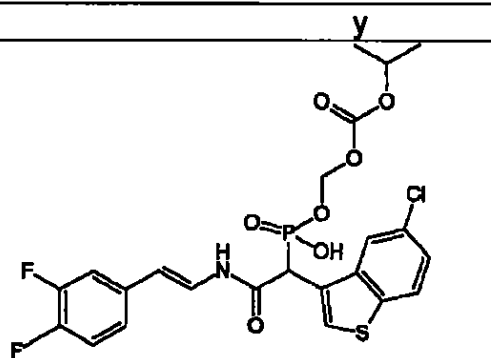
10



15



20



52.- Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

53 - Una composición hecha al mezclar el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 54.- Un método para tratar o aliviar un trastorno mediado por quimasa en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

 55.- El método de conformidad con la reivindicación 54, en
10 donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste de rinitis alérgica, rinitis viral, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, enfisema pulmonar, psoriasis, artritis, lesión por reperfusión, isquemia, hipertensión, infarto de miocardio por hipercardia, daño por insuficiencia
 cardiaca asociada con infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca,
15 arterioesclerosis, saroidosis, estenosis vascular o restenosis (v gr , asociada con lesión vascular, angioplastia, stents vasculares o injertos vasculares), fibrosis pulmonar, fibrosis renal (v.gr., asociada con glomerulonefritis), fibrosis hepática, formación post-quirúrgica, esclerosis sistémica, cicatrices queloides,
 artritis reumatoide, penfigoide bulloso y aterosclerosis.

20 56 - El método de conformidad con la reivindicación 54, en donde el trastorno mediado por quimasa se selecciona del grupo que consiste de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, enfisema pulmonar y lesión pulmonar aguda

57.- El método de conformidad con la reivindicación 54, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día.

5 58.- Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

59.- Una composición hecha al mezclar el compuesto de la reivindicación 32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable

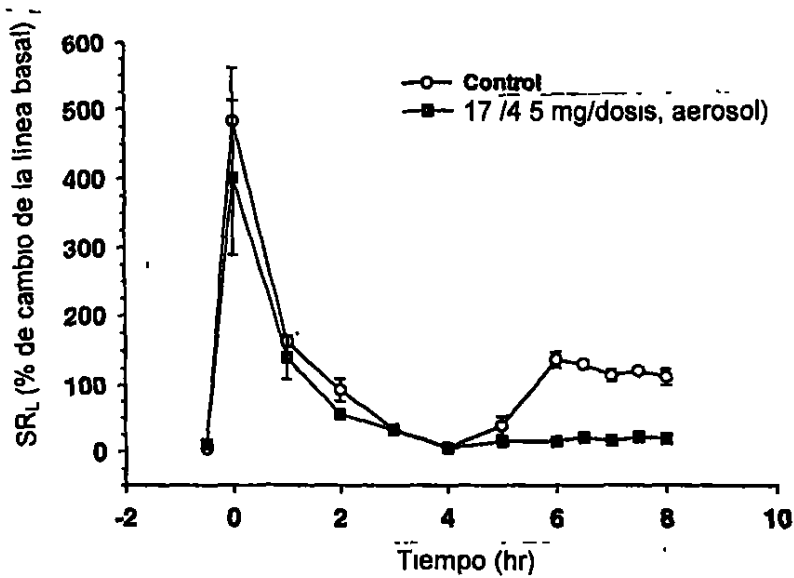
60 - Un método para tratar o aliviar un trastorno mediado por quimasa en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al
10 sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 32

61.- El método de conformidad con la reivindicación 60, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste de rinitis alérgica, rinitis viral, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, enfisema pulmonar, psoriasis, artritis, lesión por reperfusión, isquemia, hipertensión, infarto de miocardio por hipercardia, daño por insuficiencia cardiaca asociada con infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, arterioesclerosis, saroidosis, estenosis vascular o restenosis (v gr., asociada
15 con lesión vascular, angioplastia, stents vasculares o injertos vasculares), fibrosis pulmonar, fibrosis renal (v.gr., asociada con glomerulonefritis), fibrosis hepática, formación post-quirúrgica, esclerosis sistémica, cicatrices queloides, artritis reumatoide, penfigoide bulloso y aterosclerosis
20

62.- El método de conformidad con la reivindicación 60, en donde el trastorno mediado por quimasa se selecciona del grupo que consiste de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, enfisema pulmonar y lesión pulmonar aguda.

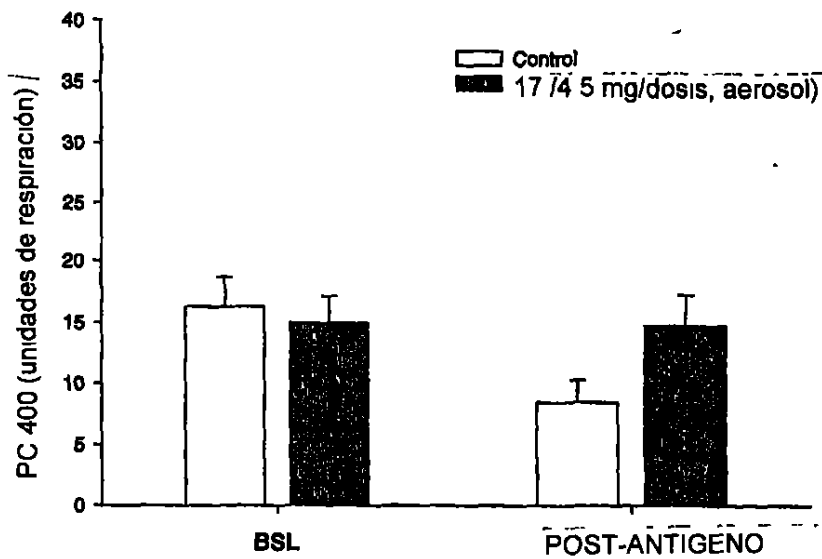
5 63.- El método de conformidad con la reivindicación 60, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día.

Fig. 1/4



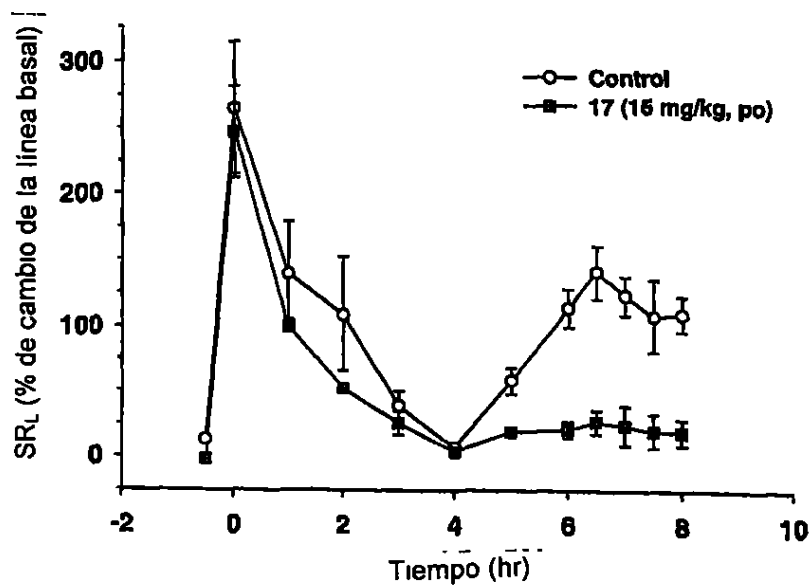
5

Fig. 2/4



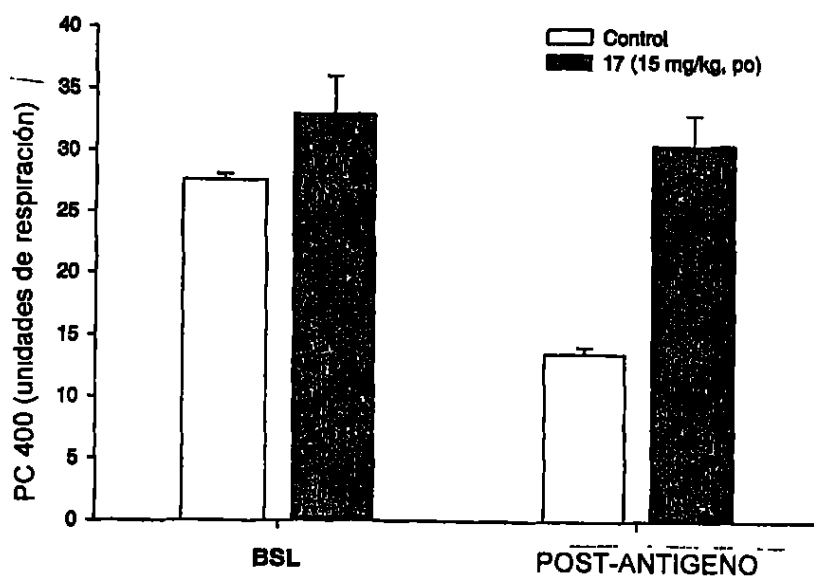
10

Fig. 3/4



5

Fig. 4/4



10

PRD2054

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2054
I	Title of invention	NOVEL INHIBITORS OF CHYMASE
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-2169
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	jharbou@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	HAWKINS, Michael, J.
III-1-5	Address	318 Heckler Street Ambler, Pennsylvania 19002 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PRD2054

2/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	GRECO, Michael, N.
III-2-5	Address	1634 Clearbrook Road Lansdale, Pennsylvania 19446 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	POWELL, Eugene
III-3-5	Address	4801 Woodspring Drive Pipersville, Pennsylvania 18947 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	DE GARAVILLA, Lawrence
III-4-5	Address	909 Noble Drive Downingtown, Pennsylvania 19335 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MARYANOFF, Bruce, E.
III-5-5	Address	4029 Devonshire Drive Forest Grove, Pennsylvania 18922 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PRD2054

3/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

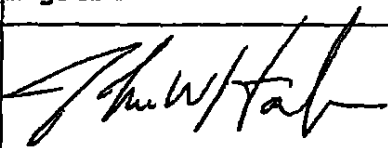
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address	JOHNSON & JOHNSON 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No	732-524-2169
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	jharbour@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HARBOUR, John (31,365)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	23 January 2004 (23.01.2004)
VI-1-2	Number	60/538,663
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s)	VI-1
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PRD2054

4/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	141	-
IX-3	Claims	55	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	2	-
IX-7	TOTAL	204	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	John W. Harbour	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

270
270

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

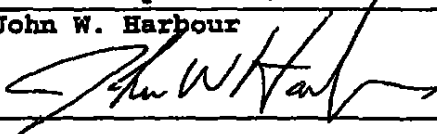
PRD2054

1/1

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	
0-4-1	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)	
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	Applicant	
12	Calculation of prescribed fees	
12-1	Transmittal fee T	⇒ 300
12-2-1	Search fee S	⇒ 1920
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1134
12-4	Remaining sheets	174
12-5	Additional amount (X) I2	12
12-6	Total additional amount I2	2088
12-7	I1 + I2 = I	3222
12-12	EASY Filing reduction R	-81
12-13	Total International filing fee (I+R) I	⇒ 3141
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (X) P	20
12-16	Total priority document fee P	⇒ 20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 5381
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/PRD2054/PCT/JWH
12-22	Date	18 January 2005 (18.01.2005)
12-23	Name and signature	John W. Harbour 

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



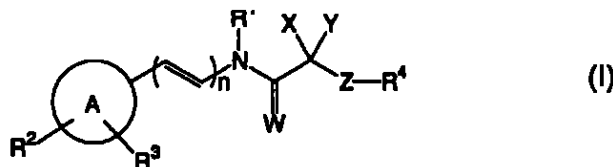
(43) International Publication Date
11 August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/073214 A3

- (51) International Patent Classification⁷: C07F 9/30, 9/32, 9/38, 9/40, A61K 31/662
- (21) International Application Number: PCT/US2005/001659
- (22) International Filing Date: 18 January 2005 (18.01.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/538,663 23 January 2004 (23.01.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE], Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): HAWKINS, Michael, J. [US/US], 318 Heckler Street, Ambler, Pennsylvania 19002 (US). GRECO, Michael, N. [US/US], 1634 Clearbrook Road, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US). POWELL, Eugene [US/US], 4801 Woodspring Drive, Pipersville, Pennsylvania 18947 (US). DE GARAVILLA, Lawrence [US/US], 909 Noble Drive, Downingtown, Pennsylvania 19335 (US). MARYANOFF, Bruce, E. [US/US], 4029 Devonshire Drive, Forest Grove, Pennsylvania 18922 (US).
- (74) Agents: JOHNSON, Phillip, S. et al.; Johnson & Johnson, 1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).
- (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, 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, SM, 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, IS, IT, LT, 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
- (88) Date of publication of the international search report: 20 October 2005
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: NOVEL INHIBITORS OF CHYMASE



(57) Abstract: The present invention is directed to a compound of formula (I), methods for preparing these compounds, compositions, intermediates and derivatives thereof, and methods for treating inflammatory and serine protease mediated disorders

WO 2005/073214 A3

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



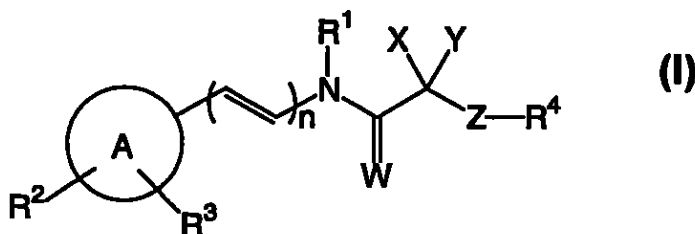
(43) International Publication Date
11 August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/073214 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **C07D 333/00**
- (21) International Application Number:
PCT/US2005/001659
- (22) International Filing Date: 18 January 2005 (18.01.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/538,663 23 January 2004 (23 01.2004) US
- (74) Agents: JOHNSON, Phillip, S. et al., Johnson & Johnson,
1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey
08933 (US)
- (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, 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
- (81) 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, IS, IT, LT, 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).
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE], Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): HAWKINS, Michael, J. [US/US]; 318 Heckler Street, Ambler, Pennsylvania 19002 (US). GRECO, Michael, N. [US/US]; 1634 Clearbrook Road, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US). POWELL, Eugene [US/US], 4801 Woodspring Drive, Pipersville, Pennsylvania 18947 (US). DE GARAVILLA, Lawrence [US/US], 909 Noble Drive, Downingtown, Pennsylvania 19335 (US). MARYANOFF, Bruce, E. [US/US]; 4029 Devonshire Drive, Forest Grove, Pennsylvania 18922 (US).
- Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: NOVEL INHIBITORS OF CHYMASE



(57) Abstract: The present invention is directed to a compound of formula (I), methods for preparing these compounds, compositions, intermediates and derivatives thereof, and methods for treating inflammatory and serine protease mediated disorders

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/001659

274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/30 C07F9/32 C07F9/38 C07F9/40 A61K31/662

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

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

X	P.TEMPEST ET AL.: "MCC/SnAr methodology. Part1" TETRAHEDRON LETT., vol. 42, 2001, pages 4963-4968, XP002336083 compound 28	1-3, 8-12, 16-18
X	EP 0 661 260 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA,) 5 July 1995 (1995-07-05) formula Ie, If	1-6, 16-18, 30,31, 52-63

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

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2005

Date of mailing of the international search report

03/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 6816 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friebe1, F

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	M.N.GRECO ET AL.: "Nonpeptide inhibitors of Cathepsin G: Optimization of a novel beta-Ketophosphonic acid Lead by Structure-based Drug Design" J.AM.CHEM.SOC., vol. 124, 2002, pages 3810-3811, XP002336084 the whole document	1-63
Y	FUKAMI H ET AL: "CHYMASE: ITS PATHOPHYSIOLOGICAL ROLES AND INHIBITORS" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCHIPHOL, NL, vol. 4, no. 6, 1998, pages 439-453, XP000885575 ISSN: 1381-6128 compound 5	1-63
Y	J.A.BERTRAND ET AL.: "Inhibition of Trypsin and Thrombin by Amino(4-amidinophenyl)methanephosphonate Diphenyl Ester Derivatives" BIOCHEM., vol. 35, 1996, pages 3147-3155, XP002336085 figure 1	1-63
A	J.OLEKSYSZYN ET AL.: "Irreversible Inhibition of Serine Proteases by Peptide Derivatives of (alpha-Aminoalkyl)-phosphonate Diphenyl Esters" BIOCHEM., vol. 30, 1991, pages 485-493, XP002336086 figure 1	1
A	Y.AOYAMA ET AL.: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of a new class of 1-Oxacephem-based Human Chymase Inhibitors" BIOORG.MED.CHEM.LETT., vol. 10, 2000, pages 2397-2401, XP002336087 the whole document	1
A	V.LACHKOVA ET AL.: "Interaction between Phenylmethanephosphonic acid Diethyl Ester and Isothiocyanates" PHOSPHORUS, SULFUR AND SILICON, vol. 48, 1990, pages 227-233, XP009050625 table 1	1

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0661260	A	05-07-1995	FR 2713637 A1 16-06-1995
			AT 150007 T 15-03-1997
			AU 669456 B2 06-06-1996
			AU 7896294 A 29-06-1995
			CA 2137897 A1 16-06-1995
			DE 69402047 D1 17-04-1997
			DE 69402047 T2 31-07-1997
			DK 661260 T3 28-07-1997
			EP 0661260 A1 05-07-1995
			ES 2103116 T3 16-08-1997
			GR 3022808 T3 30-06-1997
			JP 2672268 B2 05-11-1997
			JP 8027085 A 30-01-1996
			US 5709867 A 20-01-1998
			US 6051243 A 18-04-2000

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 01 AGO. 2006

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

~~278~~
278

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06-75196

Fecha: 12 de septiembre de 2.006

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997
del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No. 306, obra el poder No.
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V. domiciliado(a) en BEERSE, BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado; 202027

281
279

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	6 75169
	Solicitud internacional	US2005/001659
	Fecha inicio fase nacional	23/08/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10486

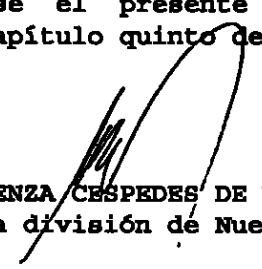
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se 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. Si desea que sea publicado el extracto presentado completo, debe realizar el pago por excedente de palabras para publicación en la gaceta de propiedad industrial.

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.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 SET. 2006
adpal