



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-106277

54. TÍTULO

*PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TETRALINA
SUSTITUIDA E INDANO SUSTITUIDO.*

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

*C 07C 323/52
A61K31/03 // A61P3/06.*

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE.

22. BOGOTÁ, D. C.,

OCTubre 20-2006

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106277- -00000-0000
Fec: 2006-10-20 14:04:09 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Evo 378 FABENACIONALI
Act 414 PRESENTACION Folios: 720

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

21/11/06

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA**
N.V.
Dirección: **Turnhoutseweg 30, B-2340**
Beerse, Bélgica
Nacionalidad o Domicilio: **Beerse, Bélgica**
Lugar de Constitución: **Bélgica**
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número **39.779.452T.P 68228**

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección: _____
Nacionalidad o domicilio: _____

PCT (86) (73)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2005/013870** Fecha: **20 de abril de 2005**

Publicación Internacional No. **WO 2005/105737 A1** Fecha: **10 de noviembre de 2005**

6 TÍTULO (54): PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TETRALINA
SUSTITUIDA E INDANO SUSTITUIDO.

7 Clasificación Internacional (51) **C07C 323/52 A61K 31/03 // A 61P 3/06**

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

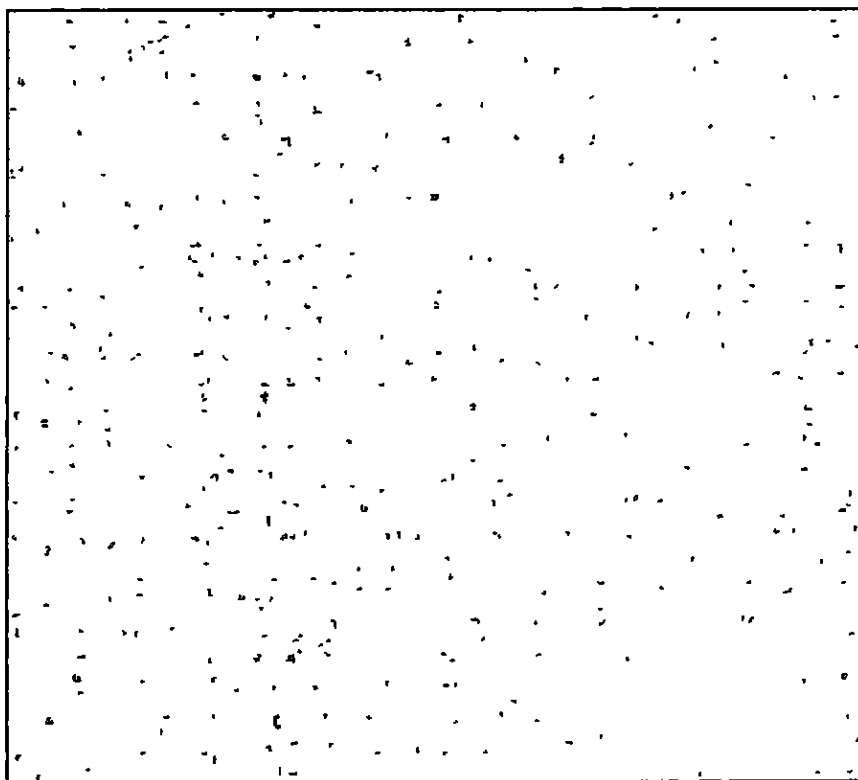
(32) Fecha
21 de abril de 2004

(31) Número de Solicitud
60/564.159

9 Comprobante de pago No. 06-79.825 Fecha 13 de octubre de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita 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 Acompañar en medio magnetico la reivindicación No. 1

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

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

As. 3011/PCT

3011

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106277- -00000-0000
Fec. 2008-10-20 14:04:09 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTEIVII
Evo 378 FASENACIONALI
A.4.4.4. REPRESENTACION

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 79,825
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53371699	12/10/2006	7,240,000.00

***** 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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **ZHANG-PLASKET, Fan**
(1726 North Hills Avenue, Willow Grove, Pennsylvania 19090, Estados Unidos de América);
- 2.) **ZHONG, Hua**
(1625 Holly Hill Lane, Maple Glen, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América);
- 3.) **VILLANI, Frank**
(2 Pinewood Lane, Perkasié, Pennsylvania 18944, Estados Unidos de América).

9

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 " **PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACION DE DERIVADOS DE TETRALINA
SUSTITUIDA E INDANO SUSTITUIDO**".

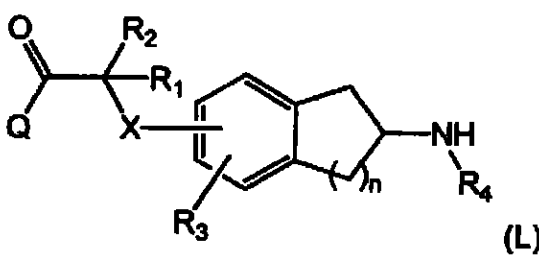
Clase: C07C 323/52


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

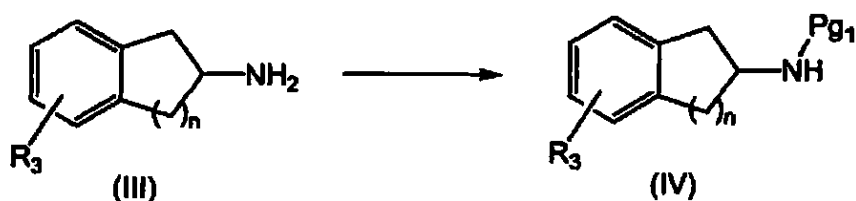
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 06 - 106277		(51) Int Cl: C07C 323/52, A61K 31/03, A61P 3/06	
22) Fecha de solicitud. 20/10/2006		(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
(30) Pnondad Estadinense	(31) No. Prioridad 60/564,159	(32) Fecha 21/04/04	(33) Pais US
		(72) Inventor(es) ZHANG-PLASKET, Fan // ZHONG, Hua // VILLANI, Frank.	
		(74) Agente JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional 21/11/06		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud. Fecha 20/04/05		N° publicación WO 2005/105737 A1 de 10/11/05.	
No de solicitud PCT/US2005/013870			
(54) Titulo PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TETRALINA SUSTITUIDA E INDANO SUSTITUIDO.			

Reivindicación(es).

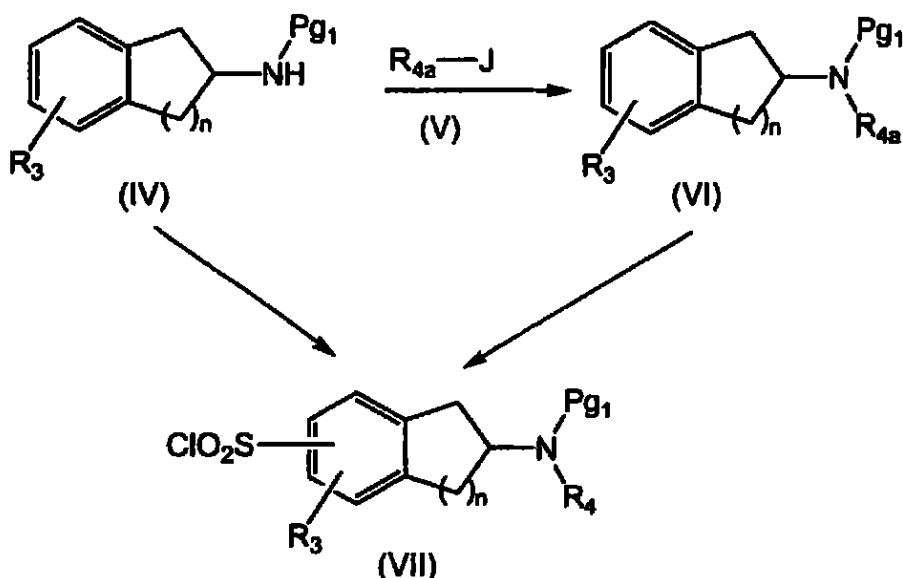
1 - Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (L)



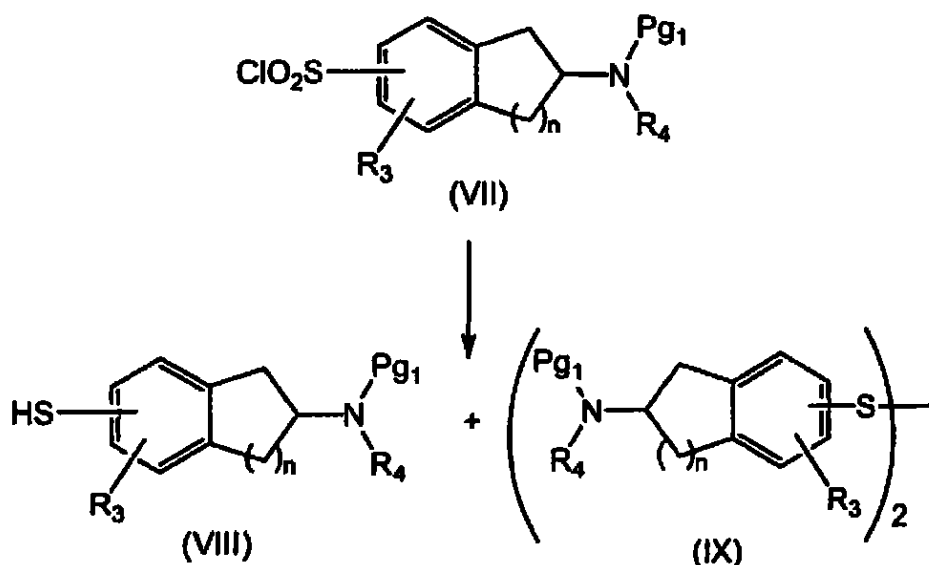
en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴), en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico, y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó anilo, o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C₃₋₁₀ ó heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀, cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₈, (CH₂)_mNR₉R₁₀, (CH₂)_mOR₉, (CH₂)_mNH(CO)R₉ ó (CH₂)_mCO₂R₉; en donde cada uno de R₉, R₁₀, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₈, y m es un número entero de 1 a 6, alternativamente, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇; n es un número entero de 1 a 2; X es S, siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6, y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7, siempre y cuando además n sea 2 y X se enlaza en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7, R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₈, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀, y R₃ es orto o meta para X, siempre que R₃ sea diferente de CF₃, cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente alquilo de C₁₋₈; R₄ es H o -(alquileo de cadena recta con C₁₋₈)R₁₅, en donde R₁₅ es H, alquilo de C₁₋₇, [di(alquilo de C₁₋₂)amino](alquileo de C₁₋₈)-, (alcoxiacilo de C₁₋₃)(alquileo de C₁₋₈)-, alcoxi de C₁₋₈, alqueno de C₃₋₇ ó alquino de C₃₋₈, en donde R₄ tiene no más de 9 átomos de carbono, alternativamente, R₄ es -(alquileo de C₁₋₅ de cadena recta)R₁₆, en donde R₁₆ es cicloalquilo de C₃₋₈ ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende



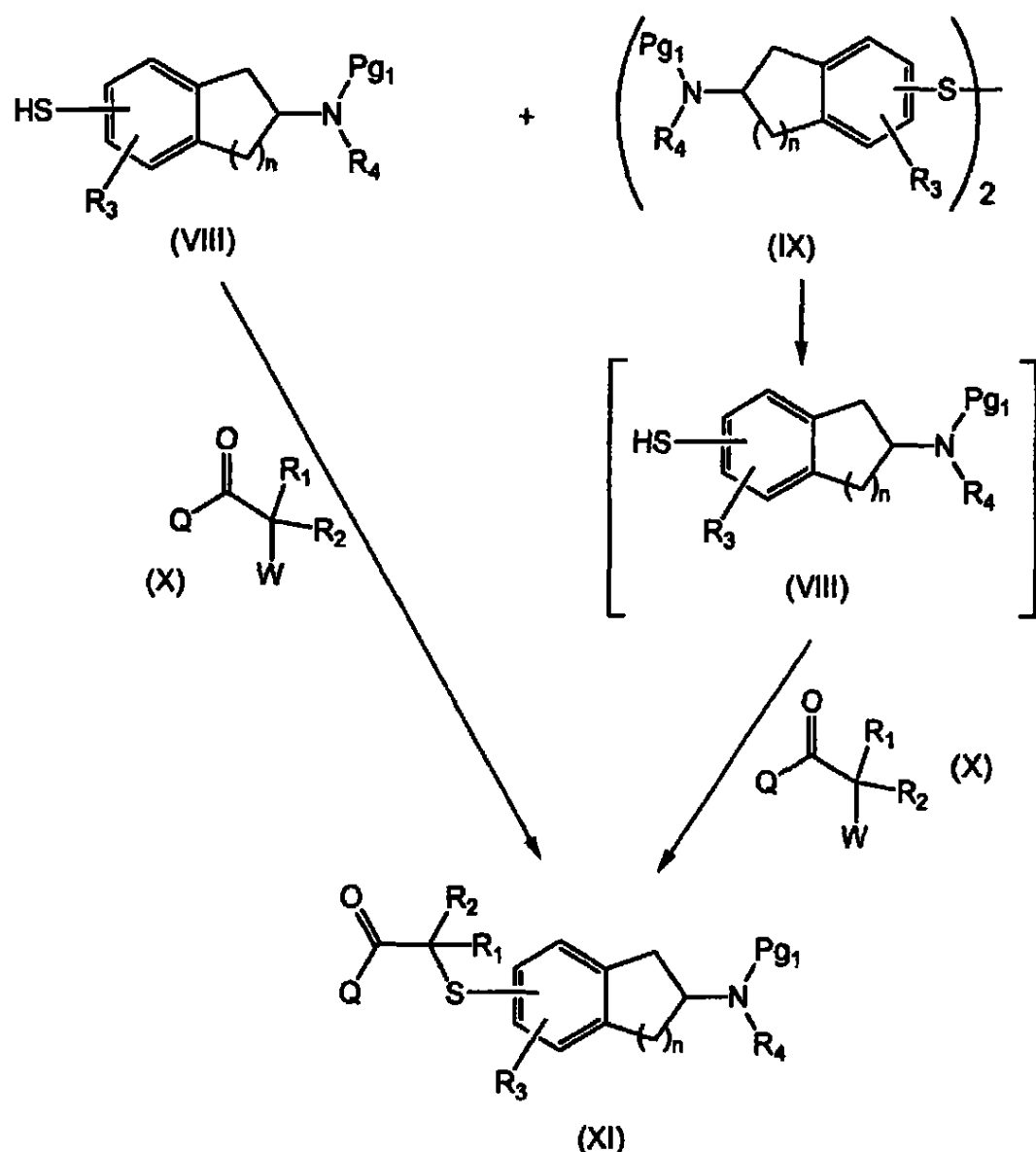
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte a ClSO_3H ,



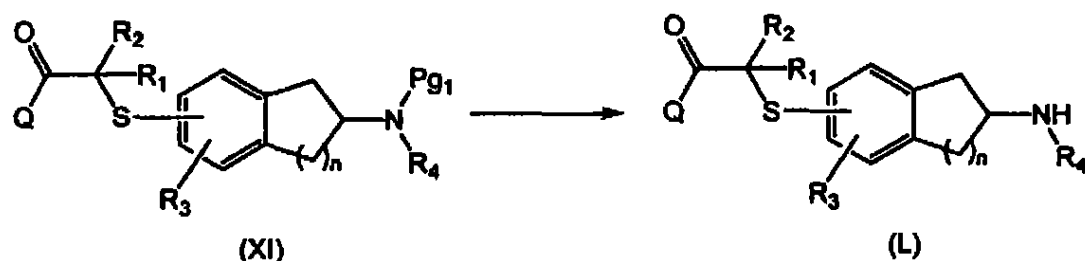
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI), y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con ClSO_3H , para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII), alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con ClSO_3H , para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R_4 es hidrógeno;



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IX),



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IX), con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl o I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XI), alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IX), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII), y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl o I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XI);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XI), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (L)

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la
preparación de derivados de tetralina sustituida e indano sustituido; la
presente invención está dirigida además a nuevos procedimientos para la
preparación de intermediarios en la preparación de los derivados de tetralina
sustituida e indano sustituido.

10

15

20

31B

P06-1840F

**PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
TETRALINA SUSTITUIDA E INDANO SUSTITUIDO**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de tetralina sustituida e indano sustituido. Los derivados de tetralina sustituida e indano sustituido son agonistas PPAR alfa, útiles para elevar los niveles en suero de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), para mejorar los niveles de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y para bajar los niveles en suero de los triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), moléculas aterogénicas, y/o ácidos grasos libres (FFA). Los compuestos de tetralina sustituida e indano sustituido además son útiles para tratar la hipertrigliceridemia, para elevar los niveles de HDL, para bajar los niveles de LDL, y/o para bajar el colesterol total. La presente invención está dirigida además a nuevos procedimientos para la preparación de intermediarios en la preparación de los derivados de tetralina sustituida e indano sustituido.

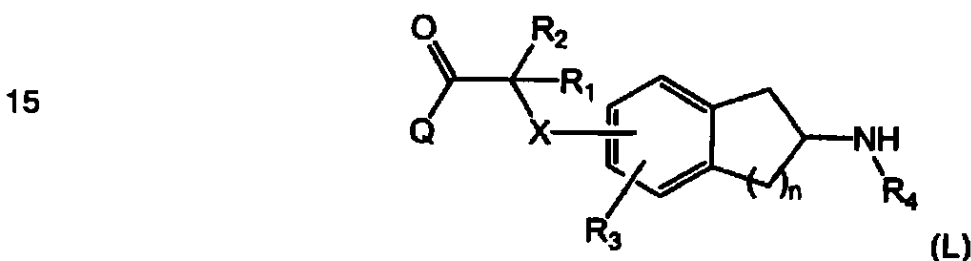
20

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a nuevos procedimientos para la preparación de derivados de tetralina sustituida e indano sustituido. Los

derivados de tetralina sustituida e indano sustituido y su uso para el tratamiento de padecimientos mediados con PPAR alfa, que incluyen pero no están limitados a la dislipidemia, padecimientos cardiovasculares, tolerancia dañada a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, diabetes Tipo II temprana, intermedia o tardía (NIDDM), complicaciones de las mismas y/o Síndrome X, se describen en la Solicitud de Patente Norteamericana 10/688,380, presentada el 17 de Octubre de 2003, la Solicitud de Patente Norteamericana 10/688,379, presentada el 17 de Octubre de 2003 y la Solicitud de Patente Norteamericana 10/688,572, presentada el 17 de Octubre de 2003, las cuales se incorporan como referencia en la presente en su totalidad.

La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (L)



en donde

Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente

20

con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C₃₋₁₀ ó heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀;

cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₈, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR₈, (CH₂)_mNH(CO)R₈ ó (CH₂)_mCO₂R₈;

5 en donde cada uno de R_a, R_b, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6;

alternativamente, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇;

n es un número entero de 1 a 2;

10 X es S;

siempre y cuando n sea 1, X está enlazado en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X está enlazado en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X esté enlazado en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y está enlazado en la posición 7;

15 R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquilio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ sea diferente de CF₃;

cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente alquilo de C₁₋₆;

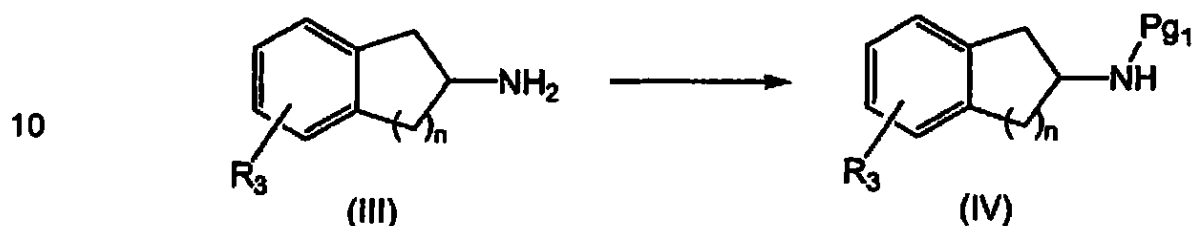
20 R₄ es H o -(alquileo de cadena recta con C₁₋₅)R₁₅; en donde R₁₅ es H, alquilo de C₁₋₇, [di(alquilo de C₁₋₂)amino](alquileo de C₁₋₆)-, (alcoxiacilo de C₁₋₃)(alquileo de C₁₋₆)-, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₃₋₇ ó alquino de C₃₋₈;

en donde R₄ tiene no más de 9 átomos de carbono;

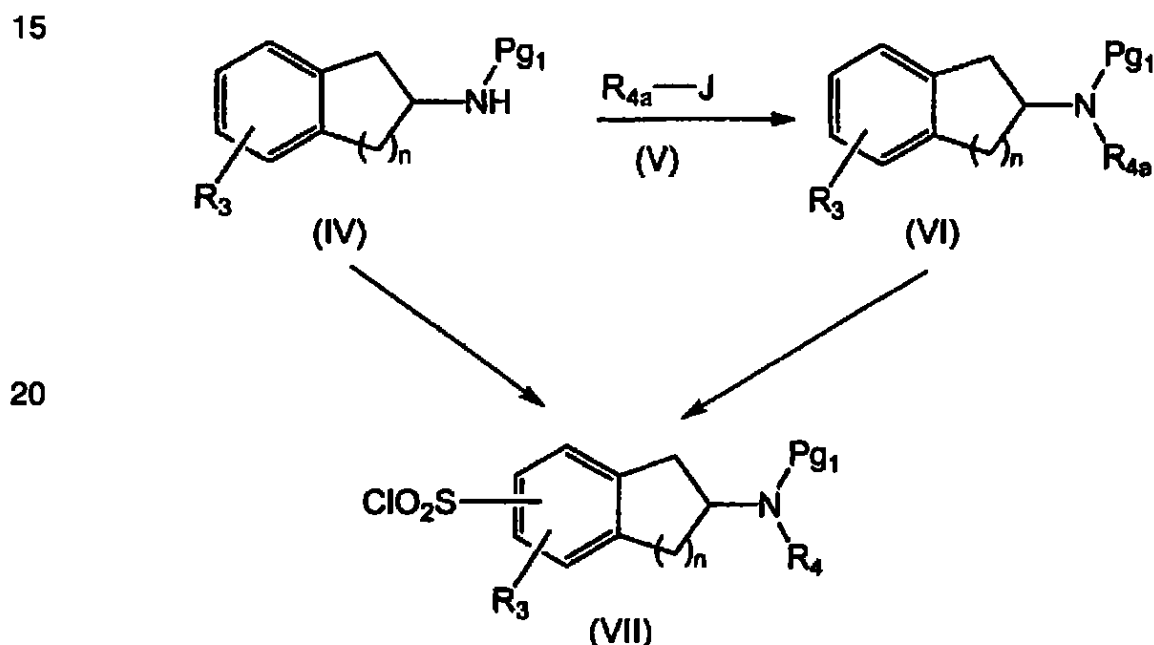
alternativamente, R_4 es $-(\text{alquileo de } C_{1-5} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-6} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi;

que comprende



hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte a $ClSO_3H$;



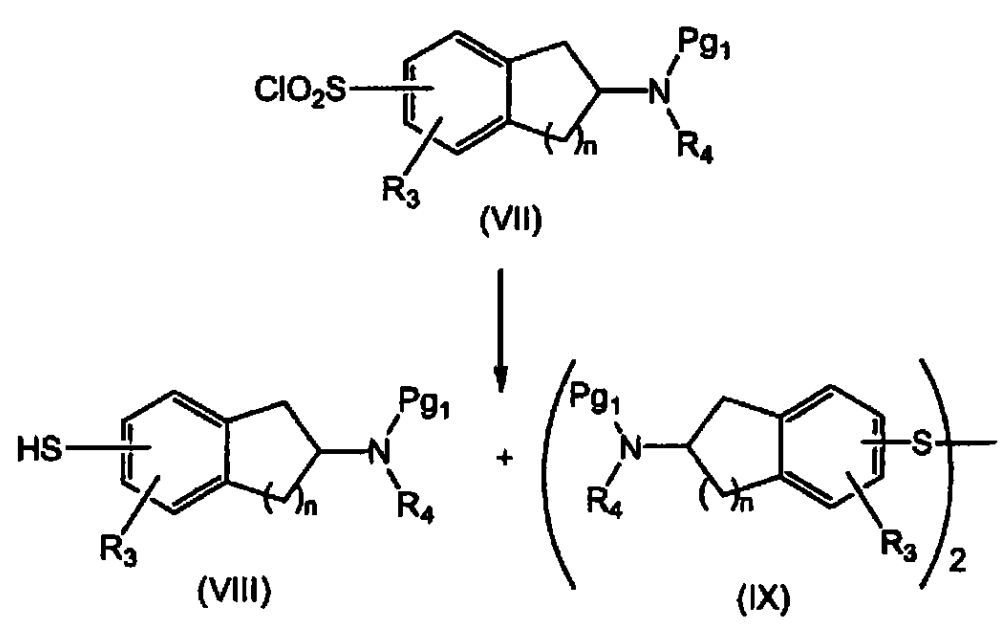
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VI); y luego hacer reaccionar el
5 compuesto de la fórmula (VI) con $ClSO_3H$, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VII);

alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con $ClSO_3H$, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R_4 es hidrógeno;

10

15

20



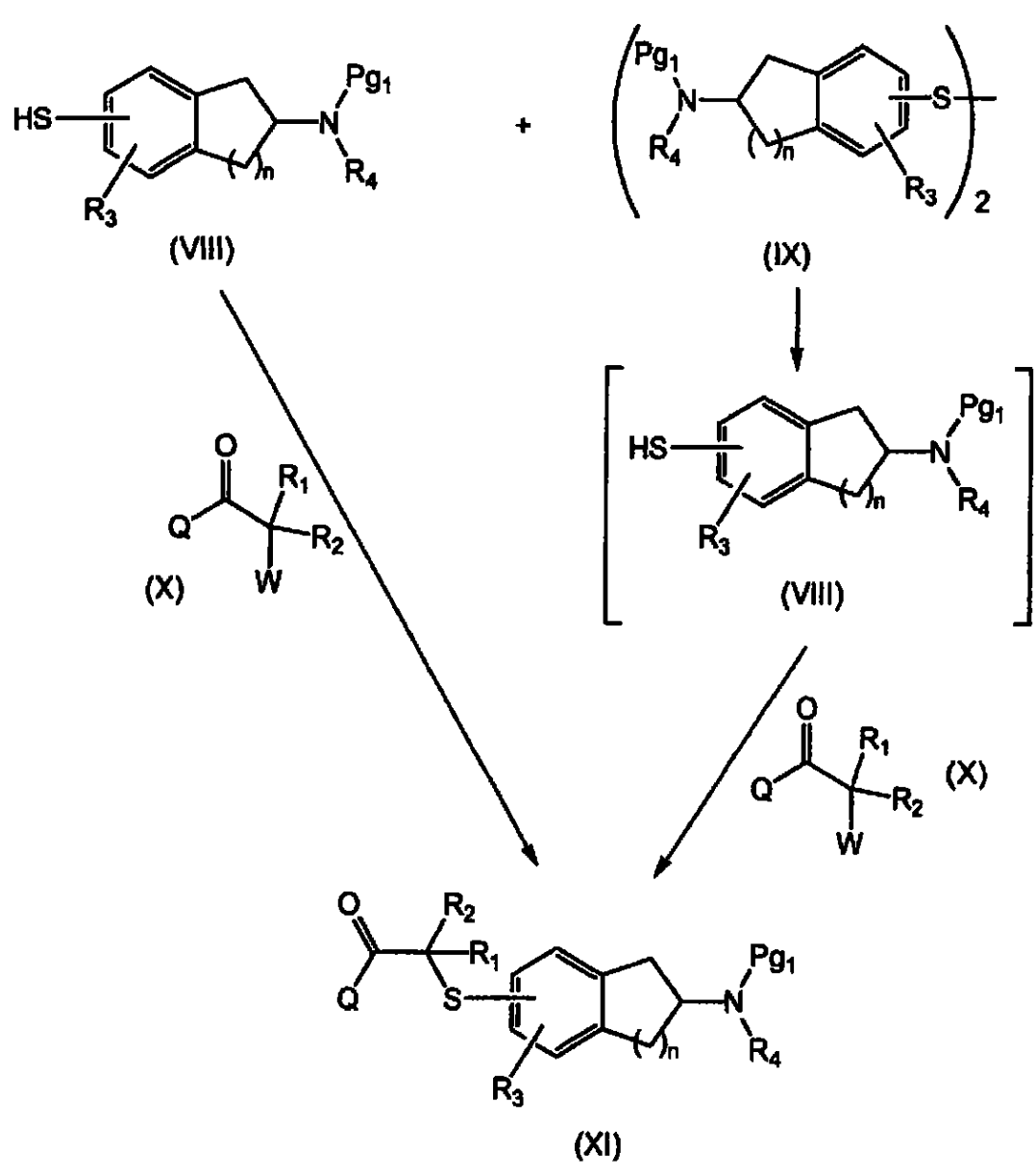
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), para dar una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IX);

5

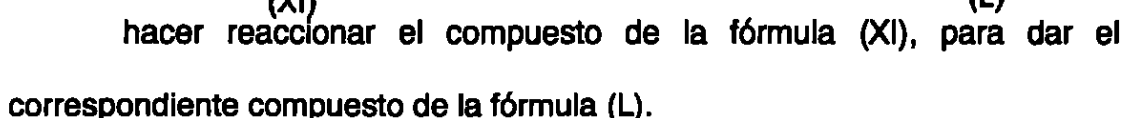
10

15

20



5 alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX),
aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), con un agente
reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IX), para
dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII); y luego hacer
reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula
10 (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl o I, en la presencia de
una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XI);



(L)

en donde

Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en
 5 donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C₃₋₁₀ ó heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀;

cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆,
 10 (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR₈, (CH₂)_mNH(CO)R₈ ó (CH₂)_mCO₂R₈;

en donde cada uno de R_a, R_b, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6;

alternativamente, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇;

15 n es un número entero de 1 a 2;

X es S;

siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se
 20 enlaza en la posición 7;

R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₈, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀, o COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ no sea CF₃;

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ;

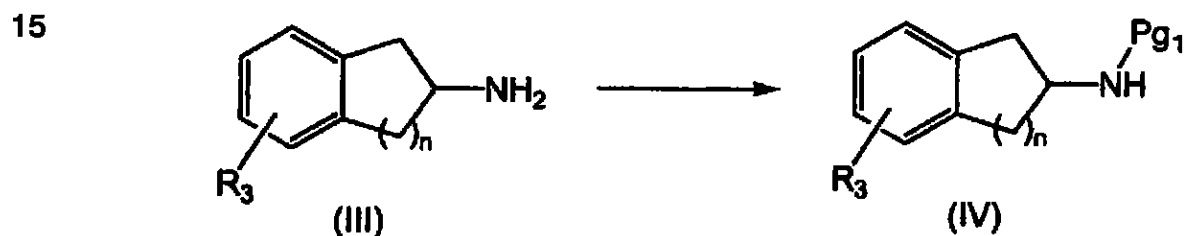
R_4 es H o $-(\text{alquileo de cadena recta con } C_{1-5})R_{15}$; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , [di(alquilo de C_{1-2})amino](alquileo de C_{1-6})-, (alcoxiacilo de C_{1-3})(alquileo de C_{1-6})-, alcoxi de C_{1-8} , alqueno de C_{3-7} ó alquino de C_{3-8} ;

en donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono;

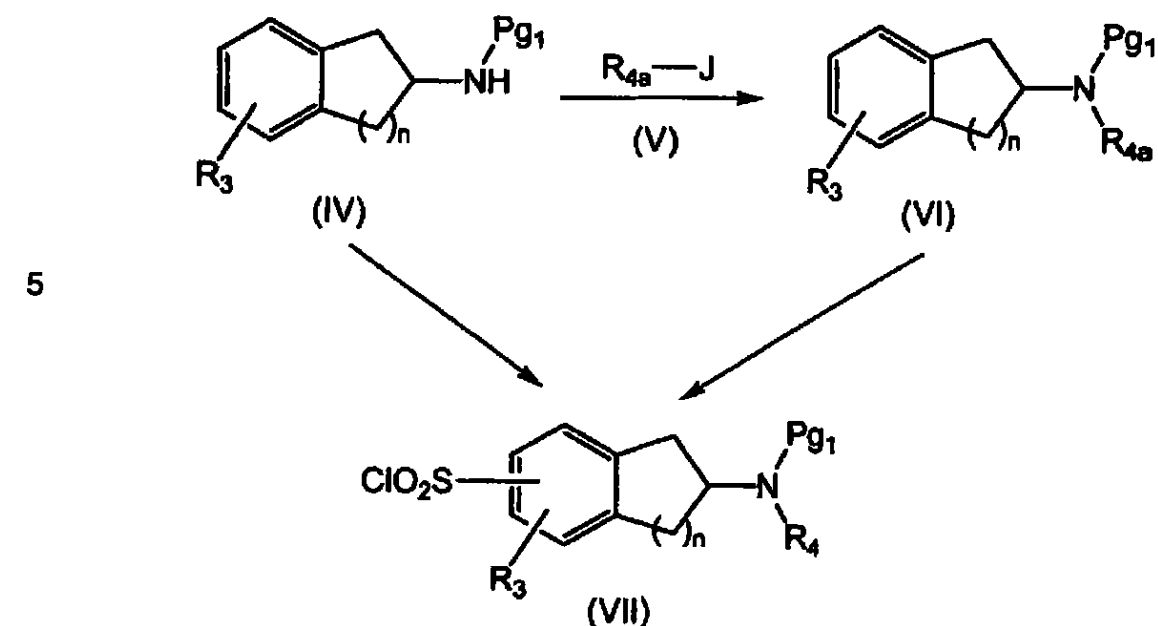
alternativamente, R_4 es $-(\text{alquileo de } C_{1-5} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-6} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi;

que comprende



hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte a $ClSO_3H$;



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VI); y luego hacer reaccionar el

15 compuesto de la fórmula (VI) con ClSO_3H , para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VII);

alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con ClSO_3H , para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R^4 es hidrógeno;

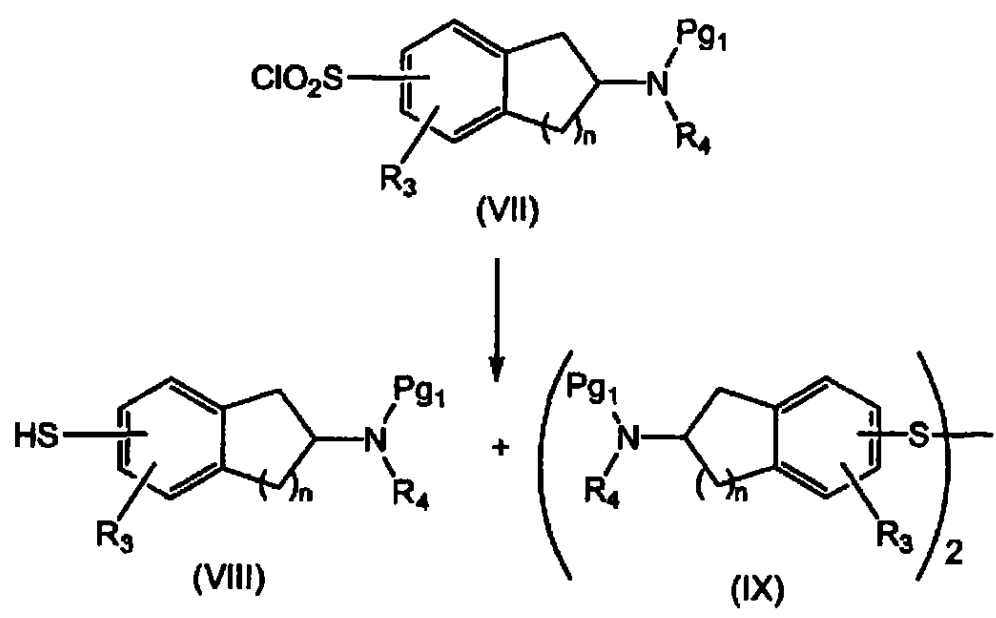
20

5

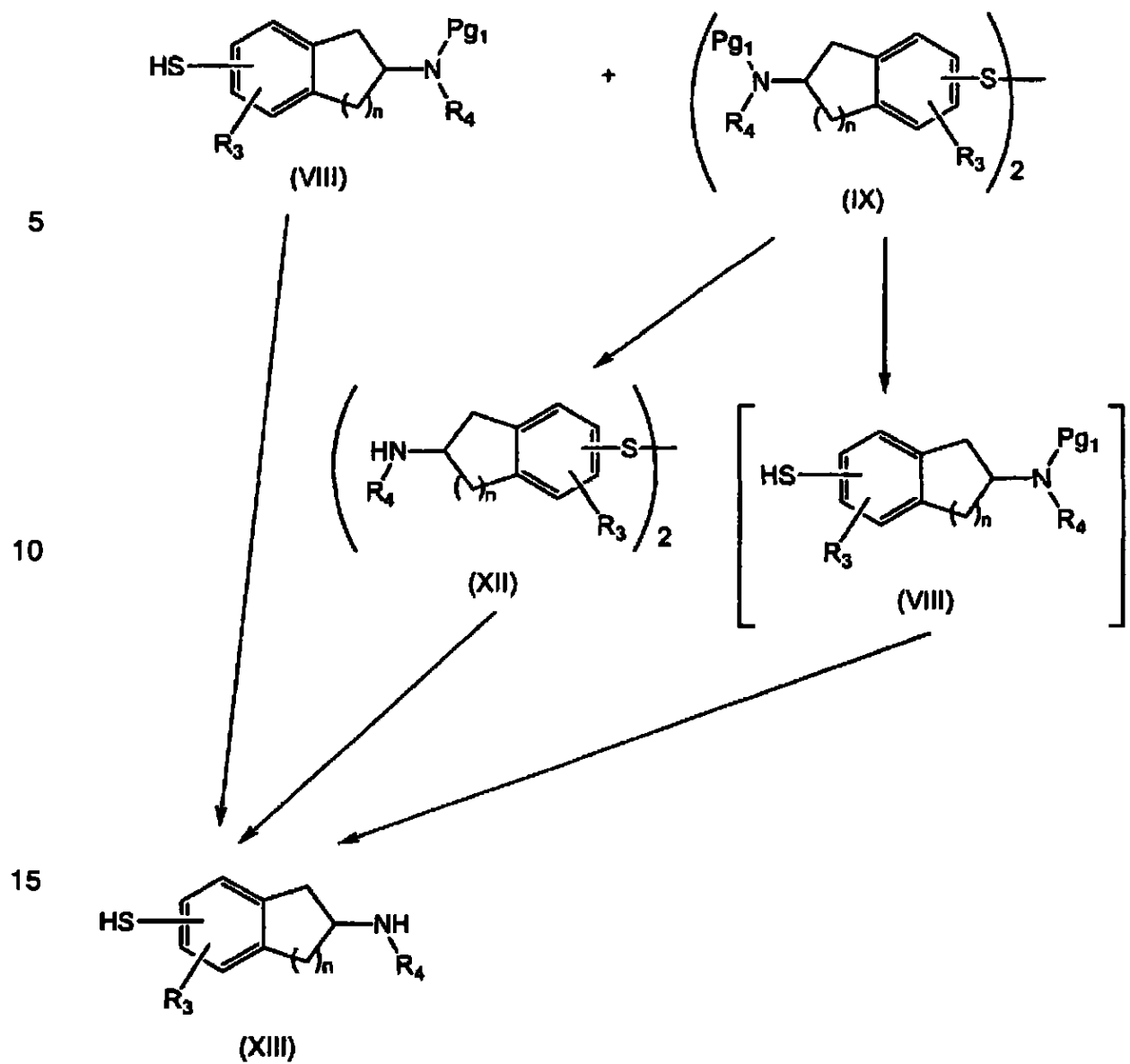
10

15

20



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), para dar una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IX);

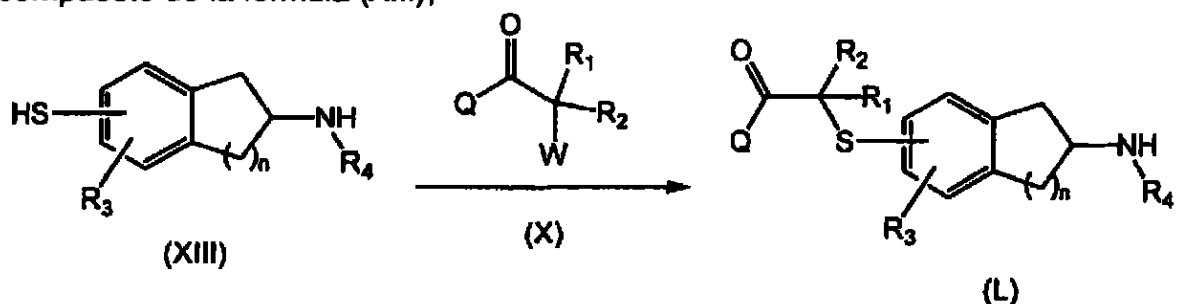


desproteger el compuesto de la fórmula (VIII), aislado o en una
 20 mezcla con el compuesto de la fórmula (IX), para dar el correspondiente
 compuesto de la fórmula (XIII);

alternativamente, desproteger el compuesto de la fórmula (IX), aislado
 o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), para dar el

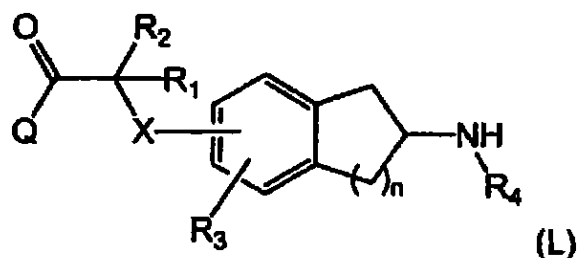
correspondiente compuesto de la fórmula (XII); y luego reducir el compuesto de la fórmula (XII) con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XII), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII);

- 5 alternativamente todavía, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IX), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII); y luego desproteger el compuesto de la fórmula (VIII), para dar el correspondiente
- 10 compuesto de la fórmula (XIII);



- 15 hacer reaccionar el compuesto de (XIII) con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (X), en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (L).

- La presente invención está dirigida además a un procedimiento para
- 20 la preparación de los compuestos de la fórmula (L)



en donde

Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en
 5 donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C₃₋₁₀ ó heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀;

cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆,
 10 (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR₈, (CH₂)_mNH(CO)R₈ ó (CH₂)_mCO₂R₈;

en donde cada uno de R_a, R_b, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6;

alternativamente, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇;

15 n es un número entero de 1 a 2;

X es S;

siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se
 20 enlaza en la posición 7;

R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ no sea CF₃;

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ;

R_4 es $-(\text{alquileo de cadena recta con } C_{1-5})R_{15}$; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , $[\text{di}(\text{alquilo de } C_{1-2})\text{amino}](\text{alquileo de } C_{1-6})-$, $(\text{alcoxiacilo de } C_{1-3})(\text{alquileo de } C_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-7} ó alquinilo de C_{3-8} ;

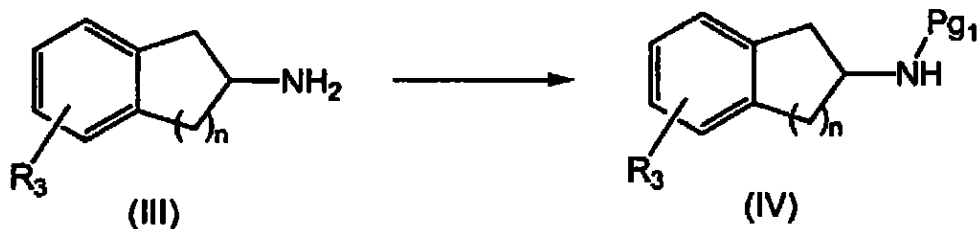
en donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono;

alternativamente, R_4 es $-(\text{alquileo de } C_{1-5} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-8} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

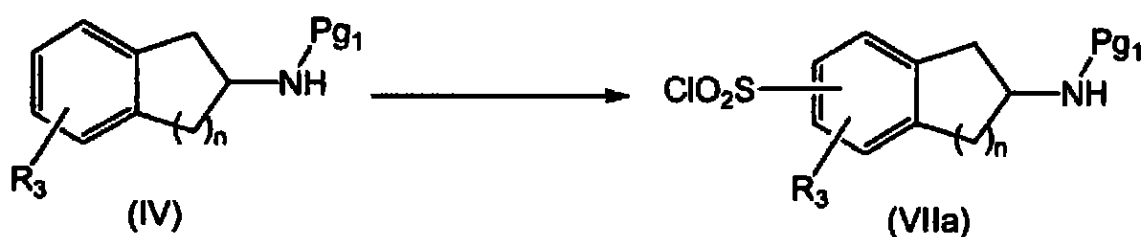
en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi;

que comprende

15

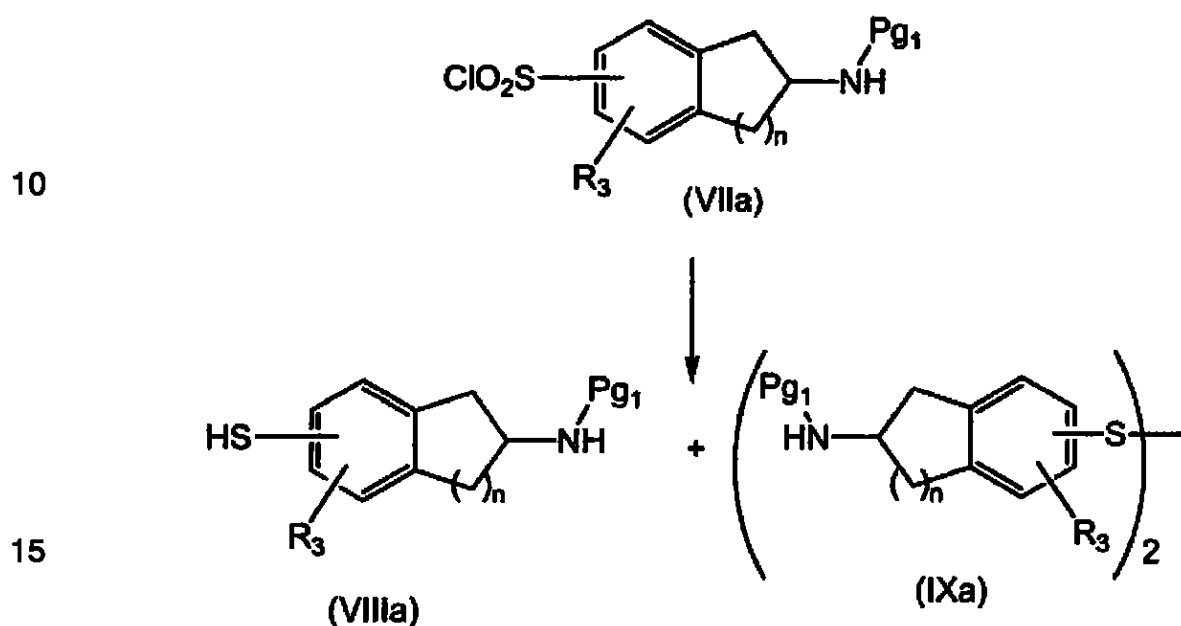


hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte a ClSO_3H ;



5

hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con ClSO_3H , para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIa);

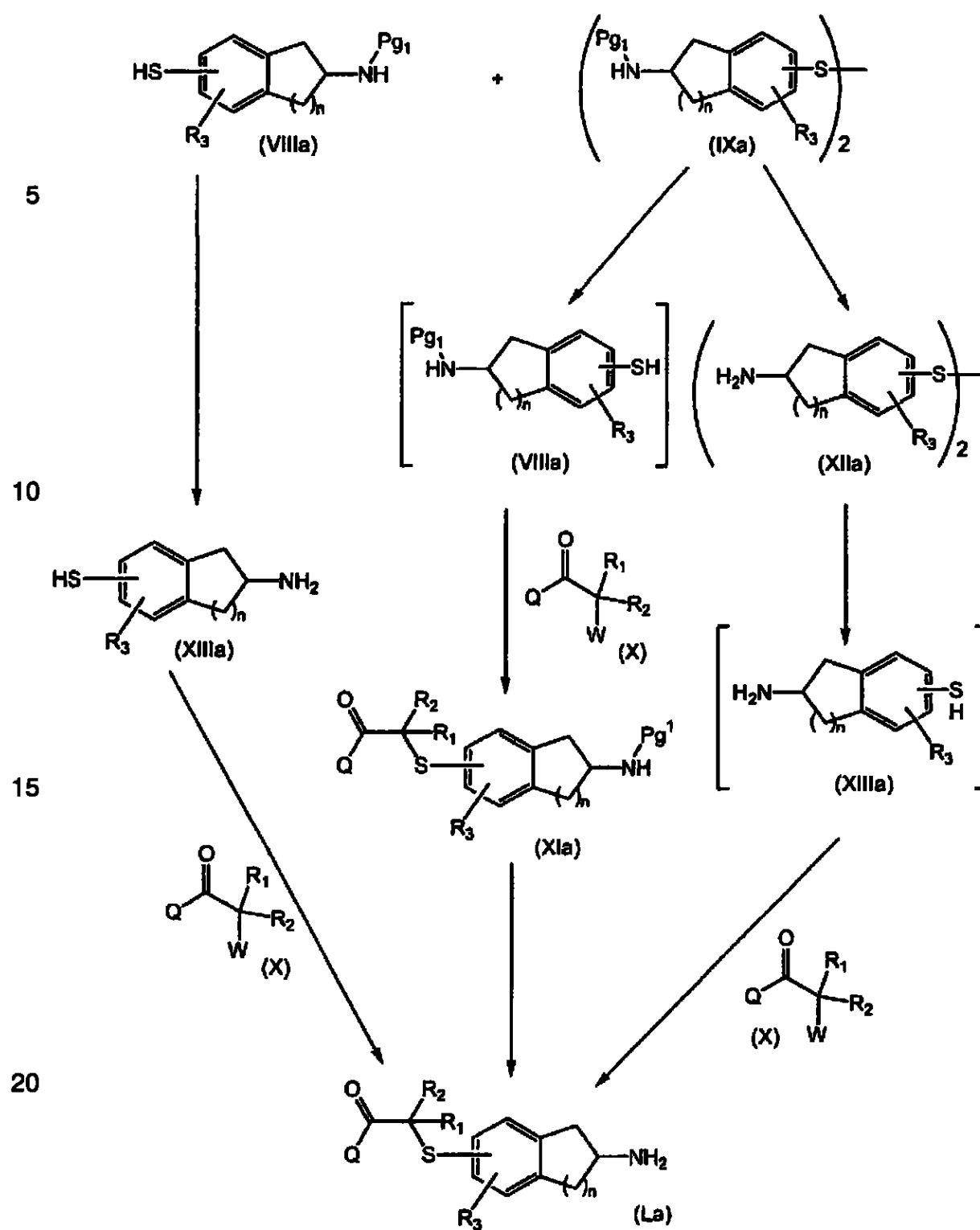


10

15

hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIIa) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VIIa), para dar una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIIIa) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IXa);

20

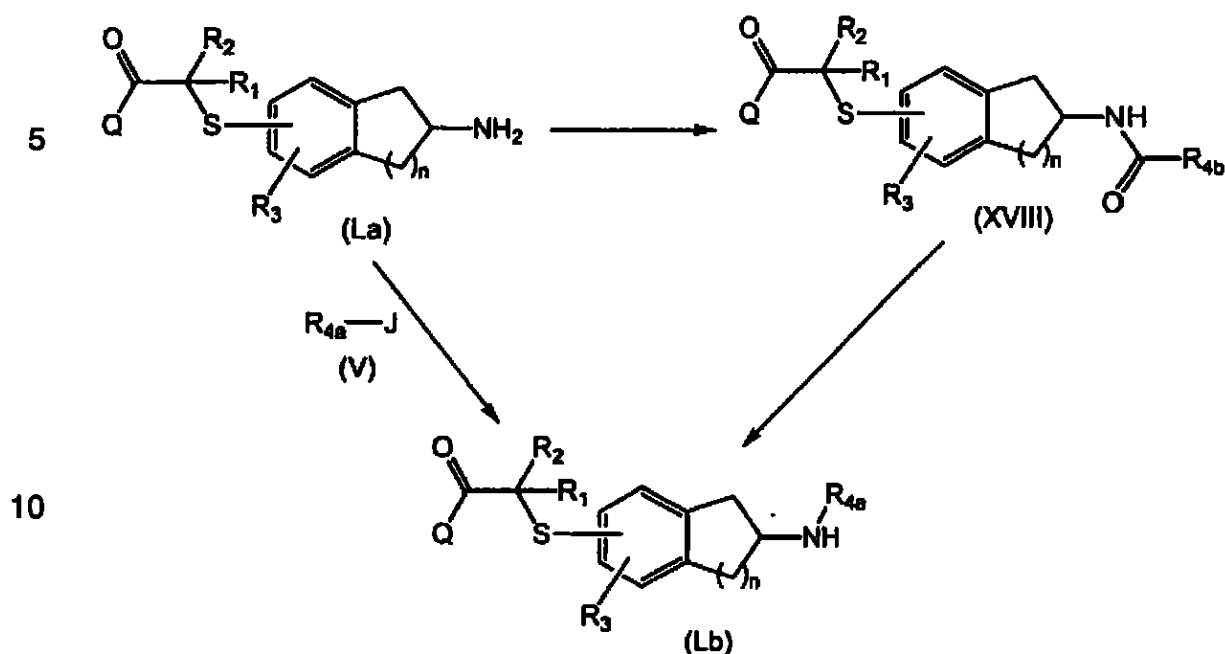


desproteger el compuesto de la fórmula (VIIIa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IXa), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIa); luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIa) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Cl, Br ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (La);

alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IXa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIIIa), con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IXa), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIIa); luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIIIa) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIa), y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIa), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (La);

alternativamente todavía, desproteger el compuesto de la fórmula (IXa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIIIa), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIa); luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIa) con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XIIa), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIa); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIa) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido,

en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (La);



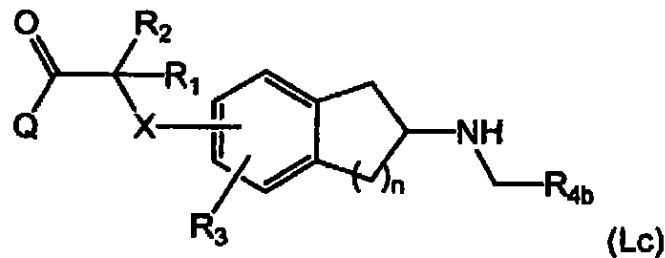
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (La) con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lb);

alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (La) con un agente de acilación adecuadamente sustituido capaz de unir un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{4b}$ en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (La), en donde R_{4b} se selecciona de (alquileo de cadena recta con C_1-C_4) R_{15} ó (alquileo de C_{1-4} de cadena recta) R_{16} , en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XVIII); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XVIII) con un agente reductor capaz de reducir la amida en el

compuesto de la fórmula (XVIII), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lb).

La presente invención está dirigida además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (Lc)

5



en donde

10

Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg^2 , NH_2 y $N(Pg^3Pg^4)$; en donde Pg^2 es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg^3 y Pg^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} ó arilo; o Pg^3 y Pg^4 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C_{3-10} ó heterocíclico no aromático con C_{3-10} ;

15

cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_8$, $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ó $(CH_2)_mCO_2R_8$;

en donde cada uno de R_a , R_b , y R_8 es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; y m es un número entero de 1 a 6;

20

alternativamente, R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ;

n es un número entero de 1 a 2;

X es S;

siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7;

- 5 R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ no sea CF₃;

 cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente alquilo de C₁₋₆;

- 10 R_{4b} es -(alquileo de cadena recta con C₁₋₄)R₁₅; en donde R₁₅ es H, alquilo de C₁₋₇, [di(alquilo de C₁₋₂)amino](alquileo de C₁₋₆)-, (alcoxiacilo de C₁₋₃)(alquileo de C₁₋₆)-, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₃₋₇ ó alquino de C₃₋₈;

 en donde R_{4b} tiene no más de 8 átomos de carbono;

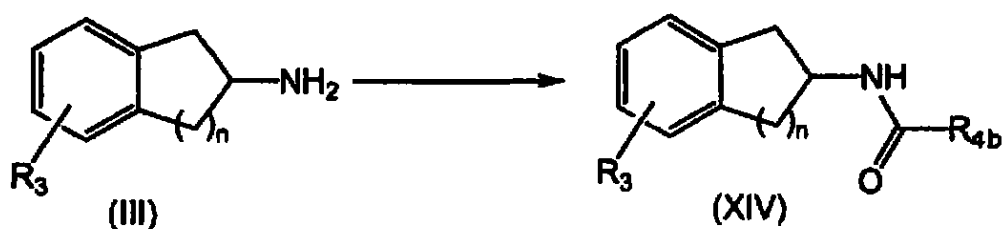
 alternativamente, R_{4b} es -(alquileo de C₁₋₄ de cadena recta)R₁₆; en

- 15 donde R₁₆ es cicloalquilo de C₃₋₆ ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

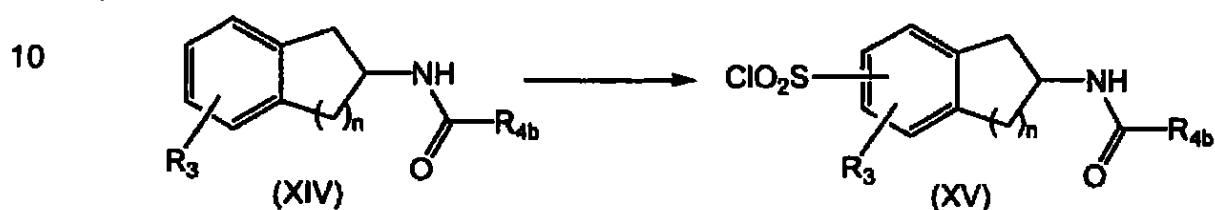
 en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo

- 20 o metoxi;

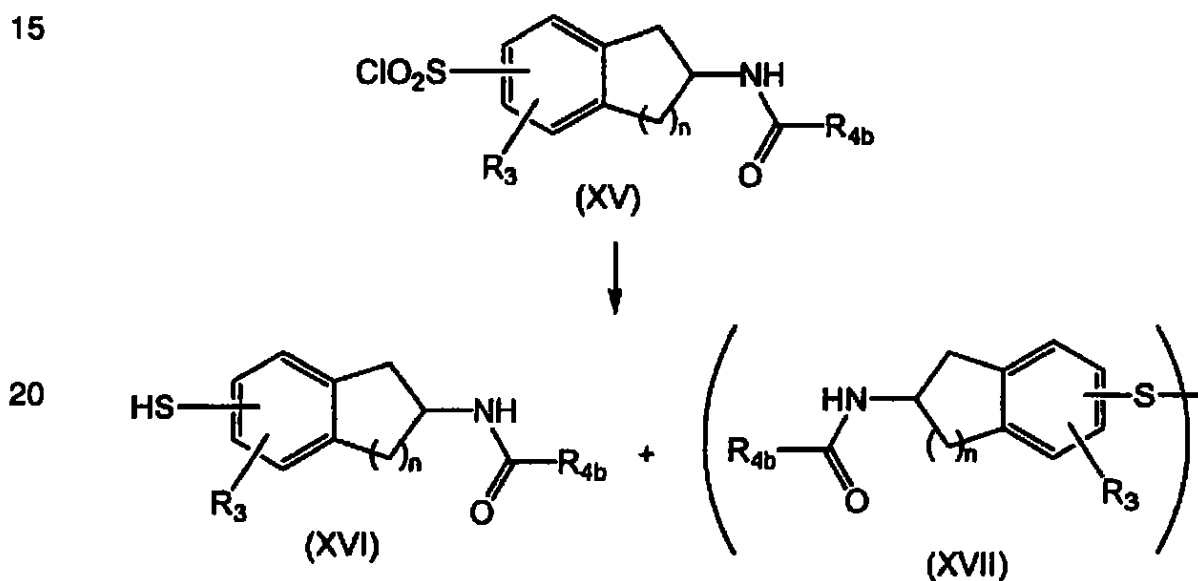
 que comprende



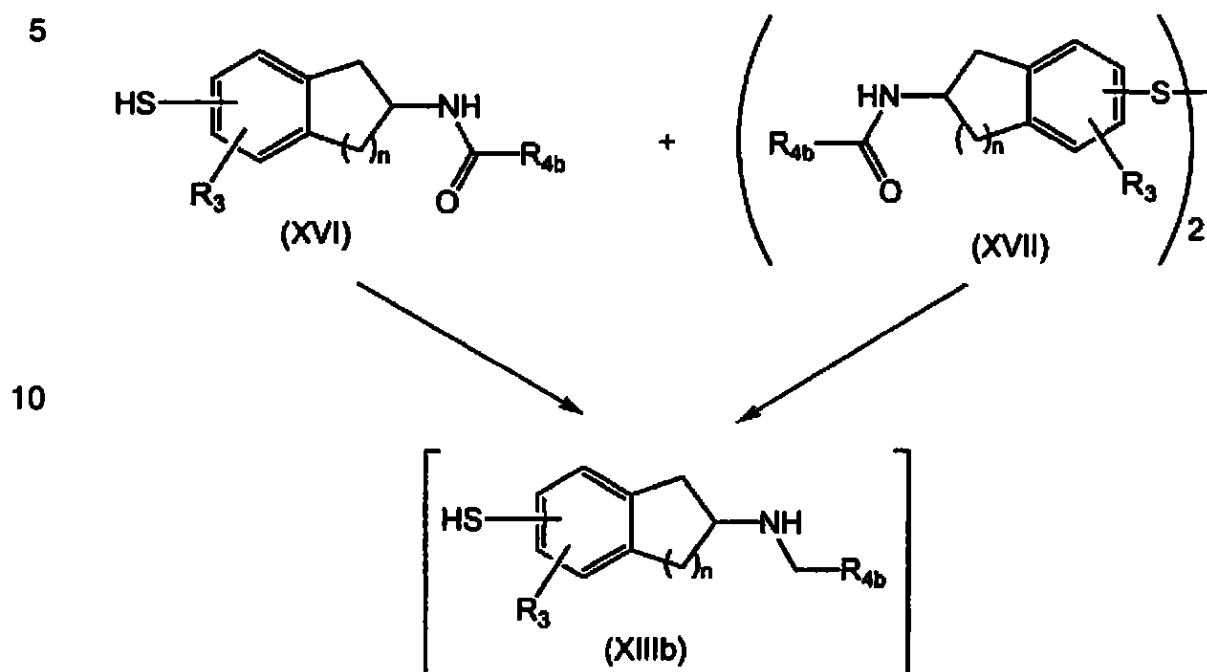
- 5 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, con agente de acilación adecuadamente sustituido, capaz de unir un grupo -C(O)-R_{4b} en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (III), en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIV);



- hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) con ClSO_3H , para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XV);



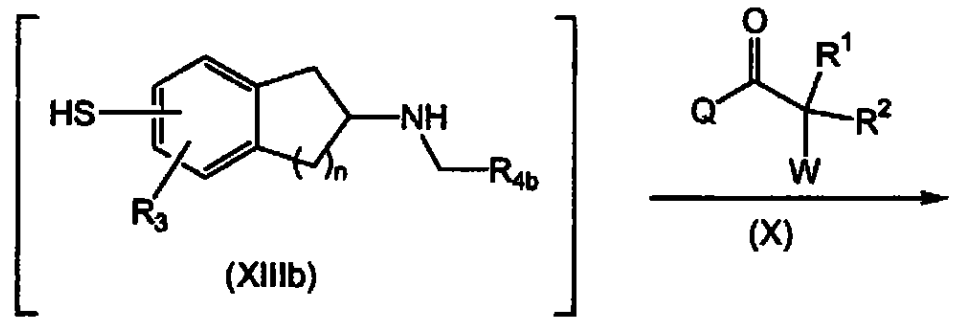
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XV) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (XV), para dar una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (XVI) y el correspondiente compuesto de la fórmula (XVII);



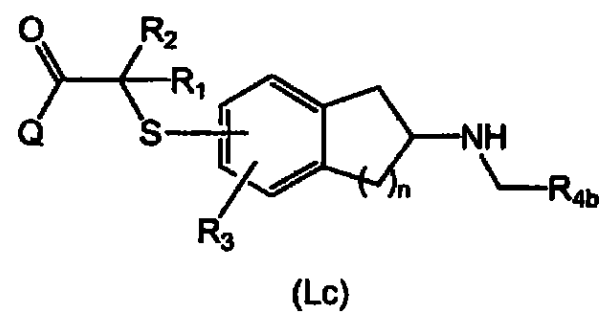
15 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XVI), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (XVII), con un agente reductor capaz de reducir la amida en el compuesto de la fórmula (XVI), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb);

alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XVII),
 20 aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (XVI), con un agente reductor capaz de reducir la amida y el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XVII), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb);

5



10

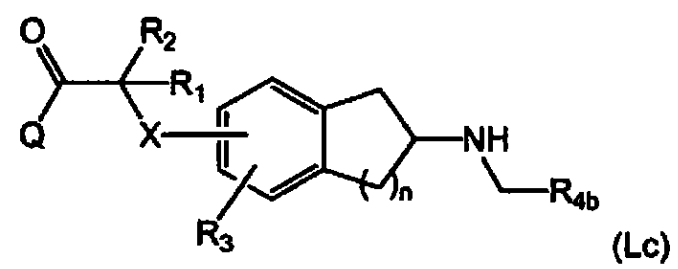


15

hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIb) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lc).

La presente invención está dirigida además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (Lc)

20



en donde

Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en

donde Pg^3 y Pg^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} ó arilo; o Pg^3 y Pg^4 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C_{3-10} ó heterocíclico no aromático con C_{3-10} ;

5 cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_8$, $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ó $(CH_2)_mCO_2R_8$;

 en donde cada uno de R_a , R_b , y R_8 es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; y m es un número entero de 1 a 6;

 alternativamente, R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el átomo de
10 carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ;

 n es un número entero de 1 a 2;

 X es S;

 siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y

15 X se enlace en la posición 6, entonces R^3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7;

R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} , halo, alquilo de C_{1-6} , NR_9R_{10} , $NHCO R_{10}$, $CONHR_{10}$ ó $COOR_{10}$; y R_3 es orto o meta para X; siempre que R_3 no sea CF_3 ;

20 cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ;

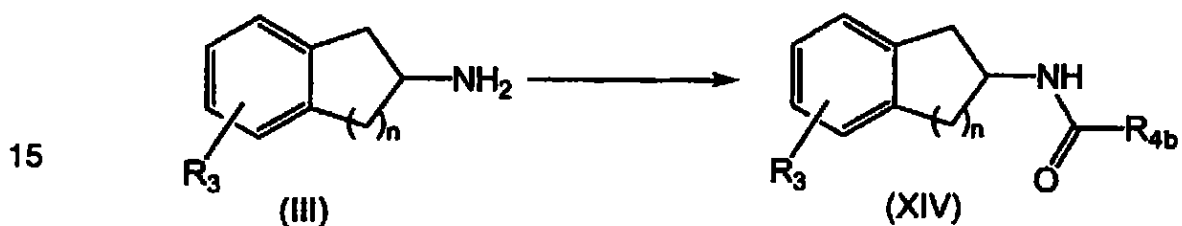
R_{4b} es $-(\text{alquileo de cadena recta con } C_{1-4})R_{15}$; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , $[\text{di}(\text{alquilo de } C_{1-2})\text{amino}](\text{alquileo de } C_{1-6})-$, $(\text{alcoxiacilo de } C_{1-3})(\text{alquileo de } C_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-6} , alqueno de C_{3-7} ó alquino de C_{3-8} ;

en donde R_{4b} tiene no más de 8 átomos de carbono;

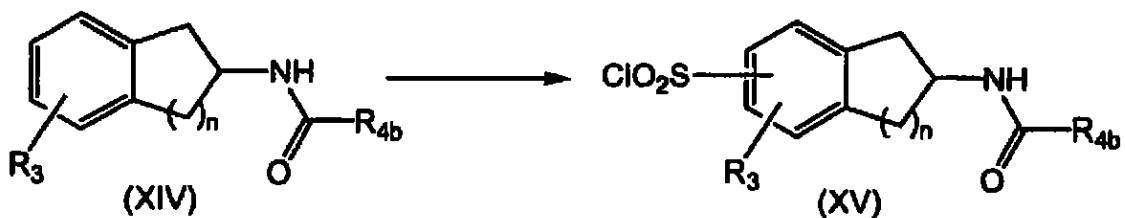
5 alternativamente, R_{4b} es $-(\text{alquileo de } C_{1-4} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-8} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi;

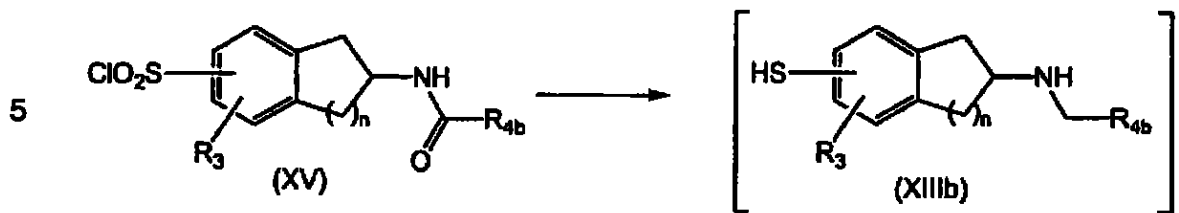
que comprende



hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, con agente de acilación adecuadamente sustituido, capaz de unir un grupo $-C(O)-R_{4b}$ en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (III), en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIV);

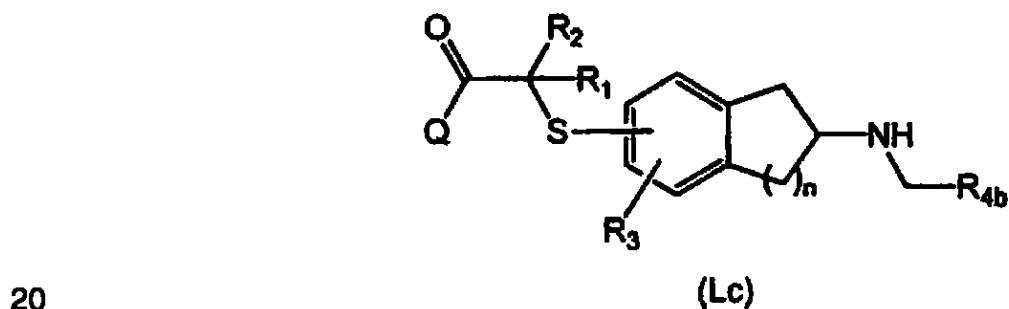
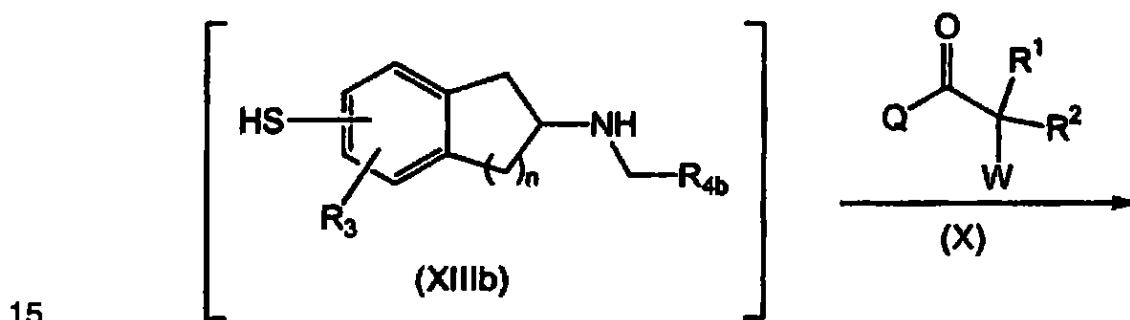


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) con ClSO_3H , para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XV);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XV) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo y el grupo amida en el compuesto de la fórmula (XV), para dar el correspondiente compuesto de la

10 fórmula (XIIIb);

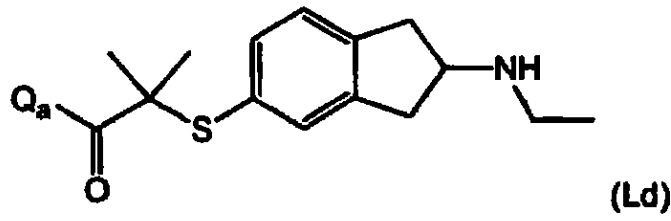


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIb) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, en la

presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lc).

En una modalidad de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ld)

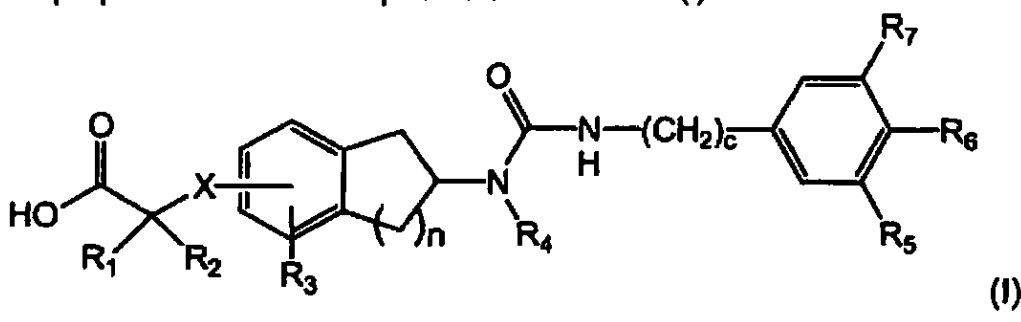
5



en donde Q_a es OH u OPg^2 , en donde Pg^2 es un grupo protector de ácido carboxílico. En otra modalidad de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ld) en donde Q_a es OPg^2 en donde Pg^2 es un grupo protector de ácido carboxílico.

La presente invención está dirigida además a un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)

15



o una sal farmacéuticamente aceptable, éster con C_{1-6} o amida con C_{1-6} del mismo, en donde

20

cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_8$, $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ó $(CH_2)_mCO_2R_8$;

en donde cada uno de R_a , R_b , y R_8 es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; y m es un número entero de 1 a 6;

alternativamente, R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ;

n es un número entero de 1 a 2;

X es S;

- 5 siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X esté enlazado en la posición 6, entonces R^3 es diferente de hidrógeno y está enlazado en la posición 7;

- R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} , halo, alquilo de C_{1-6} , NR_9R_{10} ,
10 $NHCOR_{10}$, $CONHR_{10}$ ó $COOR_{10}$; y R_3 es orto o meta para X ; siempre que R_3 sea diferente de CF_3 ;

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ;

- R_4 es H o $-(\text{alquileo de cadena recta con } C_{1-5})R_{15}$; en donde R_{15} es
15 H, alquilo de C_{1-7} , $[\text{di}(\text{alquilo de } C_{1-2})\text{amino}](\text{alquileo de } C_{1-6})-$, $(\text{alcoxiacilo de } C_{1-3})(\text{alquileo de } C_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-6} , alqueno de C_{3-7} ó alquinilo de C_{3-8} ;

en donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono;

- alternativamente, R_4 es $-(\text{alquileo de } C_{1-5} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en
donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-8} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6
20 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

c es un número entero de 0 a 1;

cada uno de R_5 y R_7 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} ,

hidroxi, fenilo, $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_6 se selecciona de alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{13} , COOR_{13} , alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxi, fenilo, $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

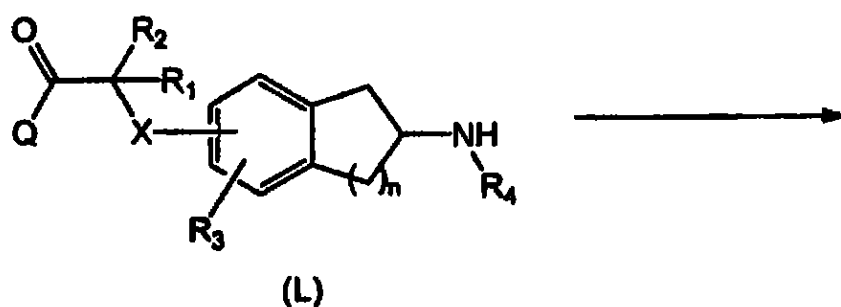
alternativamente, R_5 y R_6 ó R_6 y R_7 se pueden tomar conjuntamente para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de alquileno de C_{3-4} (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_3-$ ó $-(\text{CH}_2)_4-$), alquenileno de C_{3-4} (por ejemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$) ó $(\text{CH}_{1-2})_p\text{N}(\text{CH}_{1-2})_q$;

10 p es un número entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma ($p + q$) es al menos 2;

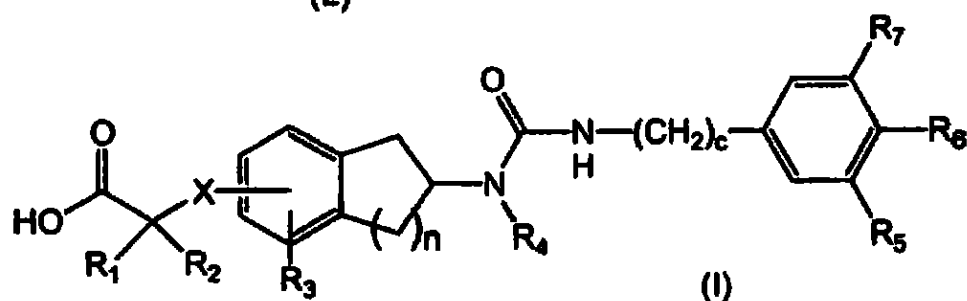
cada uno de R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ;

15 en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxi o metoxi;

que comprende



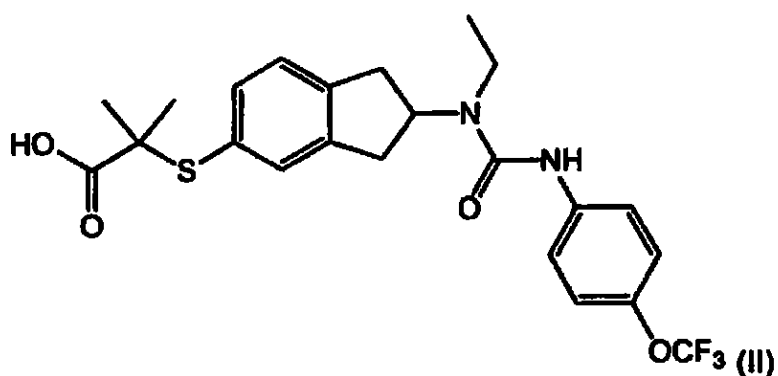
5



10 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (L), en donde Q se
 selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde
 Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se
 seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈,
 cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo
 15 de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de
 C₃₋₁₀ ó heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀; para dar el correspondiente
 compuesto de la fórmula (I).

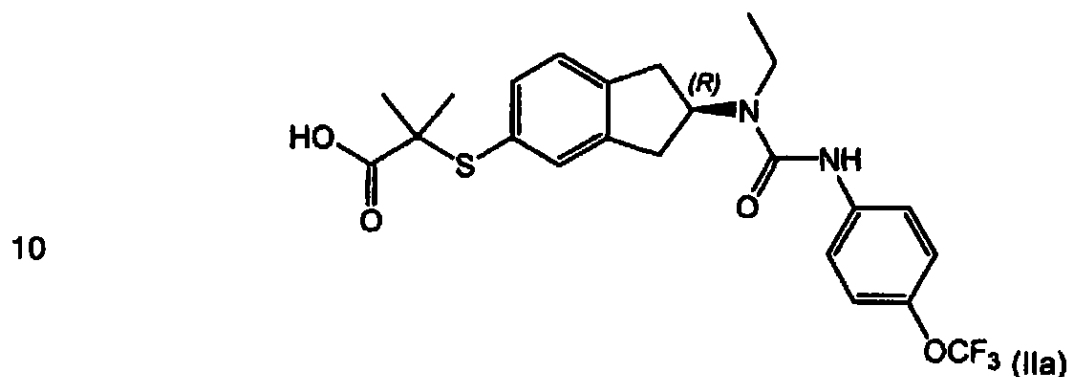
En una modalidad de la presente invención es un procedimiento para
 la preparación de un compuesto de la fórmula (II)

20



también conocido como ácido 2-[[[2-[etil[[[4-(trifluorometoxi)-fenil]amino]carbonil]amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]tio]-2-metil-propanóico ó ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-indan-5-il]sulfanil}-2-metil-propiónico.

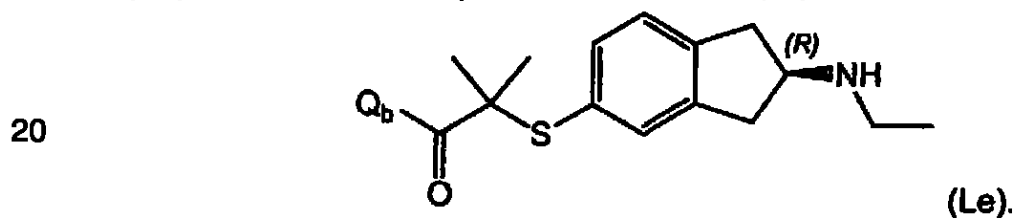
5 En otra modalidad de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (IIa)



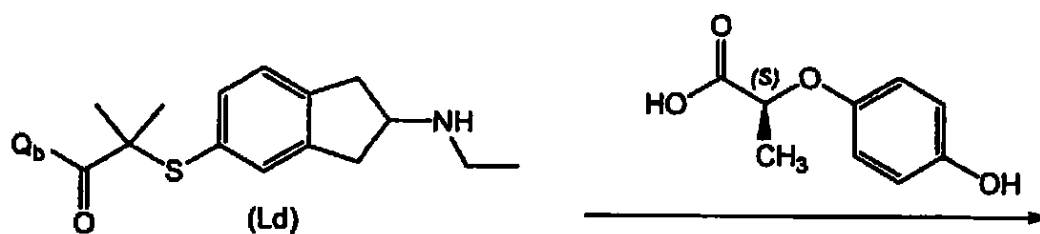
también conocido como ácido 2-[[[(2*R*)-2-[etil[[[4-(trifluorometoxi)-fenil]amino]carbonil]amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]tio]-2-metil-propanóico ó

15 ácido 2-{(2*R*)-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-indan-5-il]sulfanil}-2-metil-propiónico.

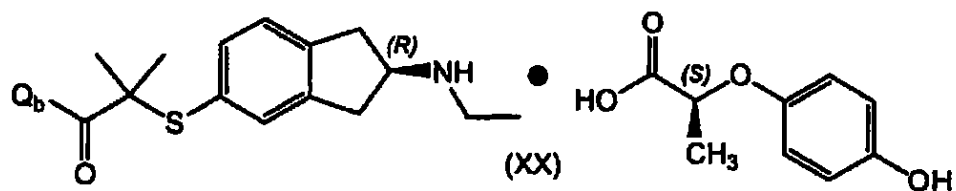
La presente invención está dirigida además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Le)



en donde Q_b se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-6} , en donde el alcoxi de C_{1-6} no está sustituido con amino; que comprende

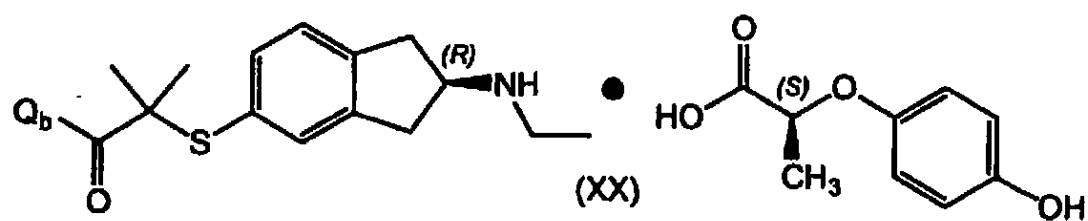


5

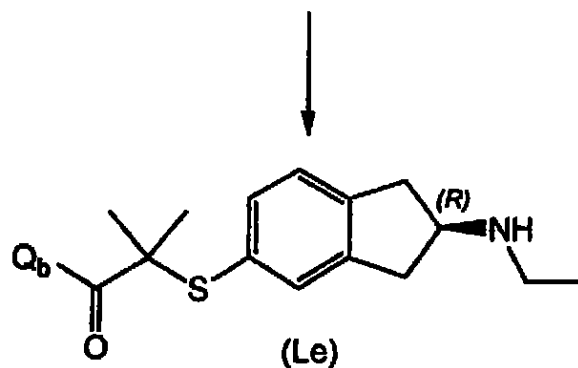


(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (S)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en un alcohol o en acetona, a una temperatura en el rango de aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 0°C; para dar la correspondiente sal (R,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XX);

15

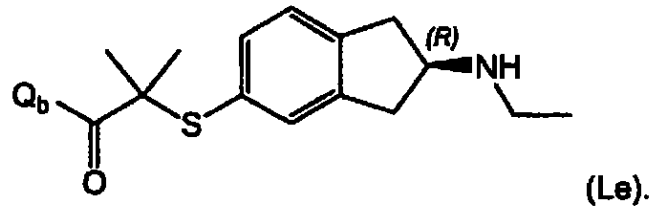


20

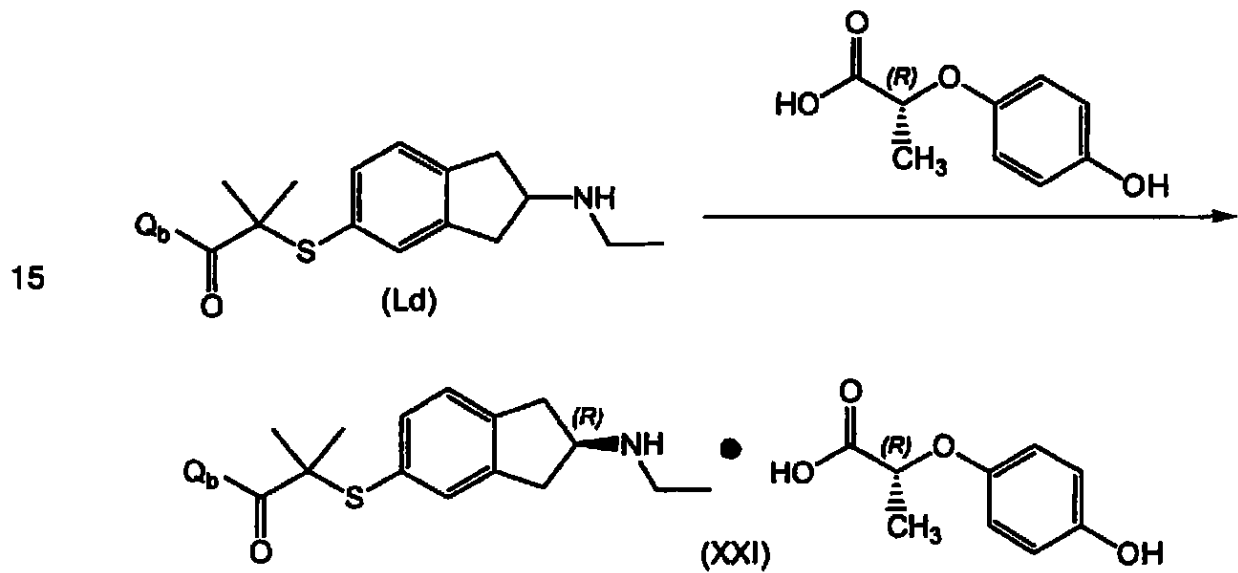


(b) hacer reaccionar la sal (R,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XX), con una base inorgánica, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Le).

La presente invención está dirigida además a un procedimiento para
5 la preparación de un compuesto de la fórmula (Le)

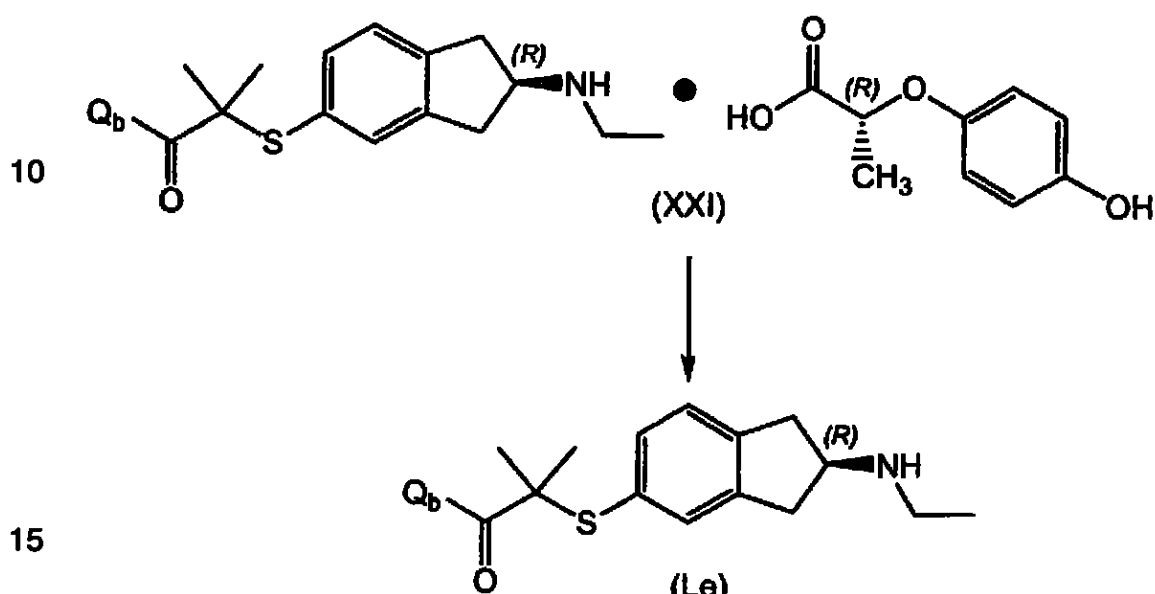


en donde Q_b se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C₁₋₆,
10 en donde el alcoxi de C₁₋₆ no está sustituido con amino; que comprende



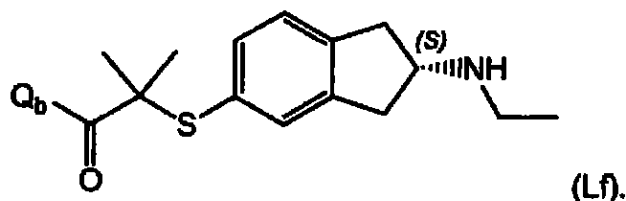
20

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (R)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en acetona, a una temperatura mayor de aproximadamente 35°C, de manera preferible a una temperatura mayor que aproximadamente 45°C; o en THF aproximadamente a temperatura ambiente, para dar la correspondiente sal (R,R)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXI).

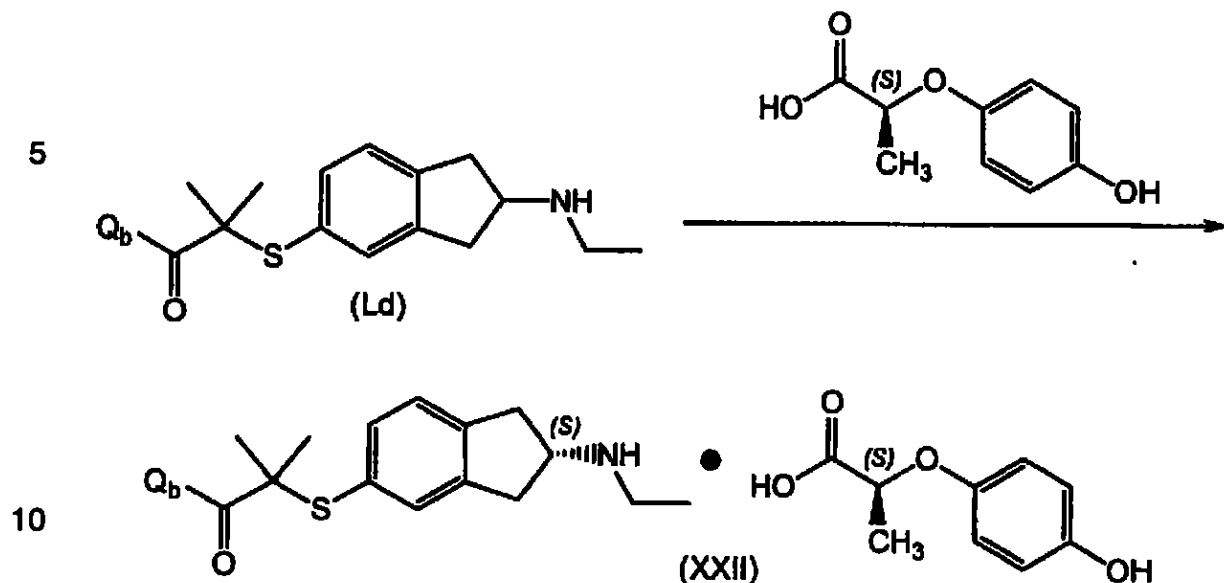


(b) hacer reaccionar la sal (R,R)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXI), con una base inorgánica, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Le).

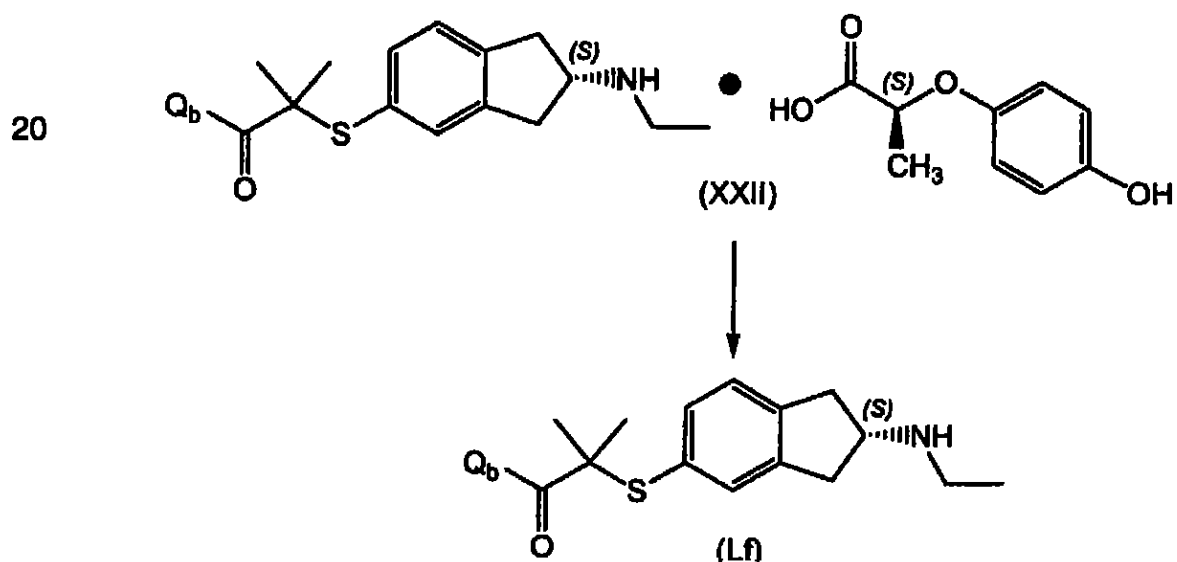
La presente invención está dirigida además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Lf)



en donde Q_b se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-8} ,
 en donde el alcoxi de C_{1-8} no está sustituido con amino; que comprende

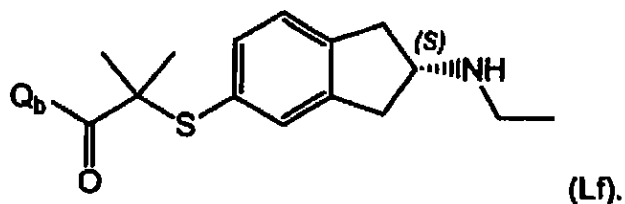


(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (S)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en acetona, a una temperatura mayor de
 15 aproximadamente 35°C, de manera preferible a una temperatura mayor que aproximadamente 45°C; o en THF aproximadamente a temperatura ambiente, para dar la correspondiente sal (S,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXII).

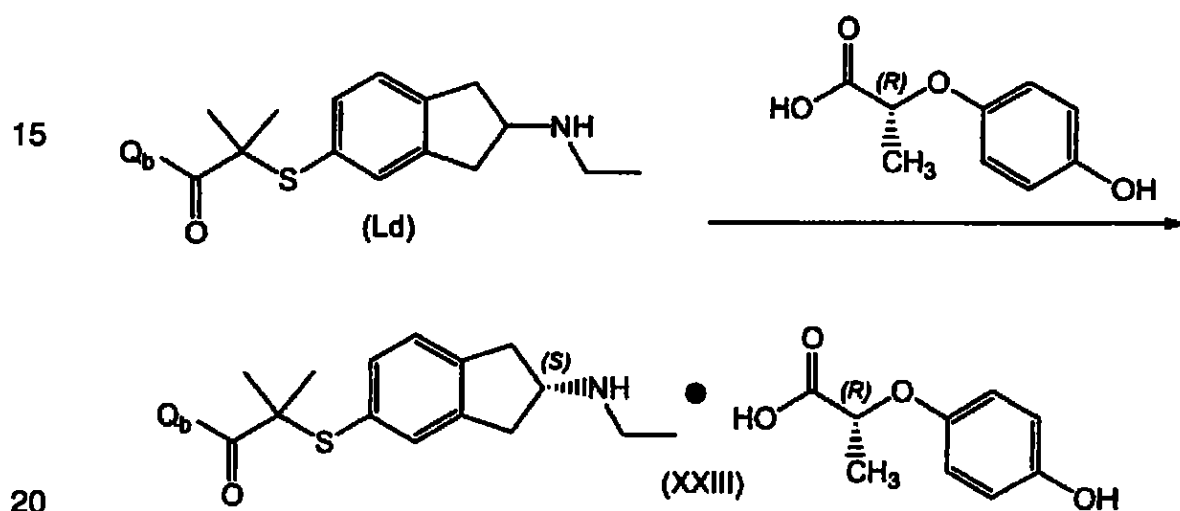


(b) hacer reaccionar la sal (S,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXI) con una base inorgánica, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lf).

La presente invención está dirigida además a un procedimiento para
5 la preparación de un compuesto de la fórmula (Lf)

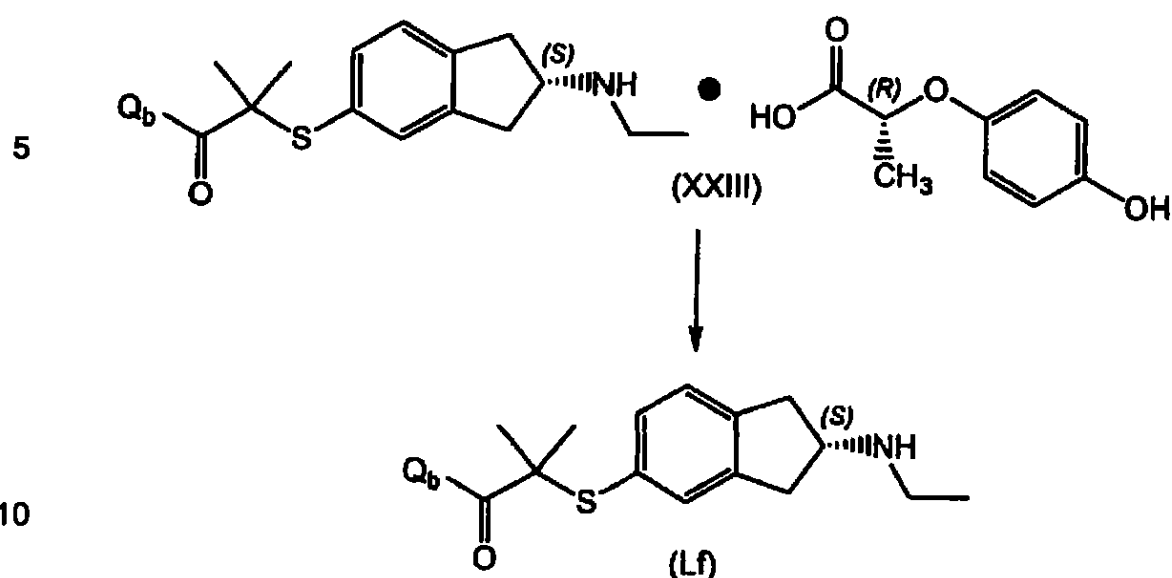


en donde Q_b se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-6} ,
10 en donde el alcoxi de C_{1-6} no está sustituido con amino; que comprende



(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (R)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en un alcohol o en acetona, a una temperatura en

el rango de aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 0°C; para dar la correspondiente sal (S,R)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXIII);



(b) hacer reaccionar la sal (S,R)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXIII) con una base inorgánica, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lf).

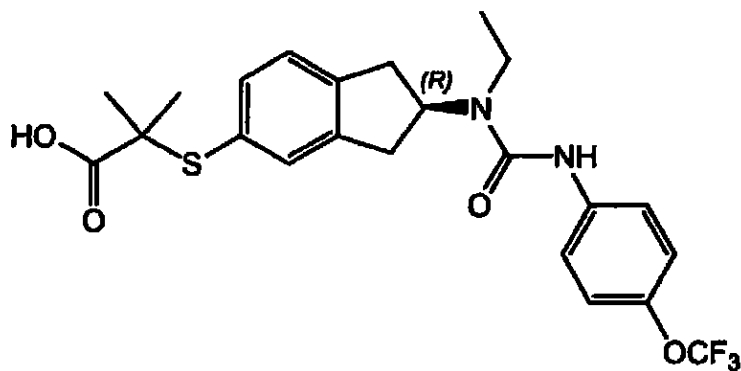
15 La presente invención está dirigida además a nueva sal cristalina del compuesto de la fórmula (IIa), más específicamente, una sal de N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina) del compuesto de la fórmula (IIa). La presente invención está dirigida además a una sal de N,N'-dibenciletilendiamina del compuesto de la fórmula (IIa) en donde la relación

20 del compuesto de la fórmula (IIa) con respecto a la N,N'-dibenciletilendiamina, es de 1:1. La presente invención está dirigida además a un procedimiento para la preparación de la sal de benzatina del compuesto de la fórmula (IIa).

La presente invención está dirigida además a un compuesto preparado de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente.

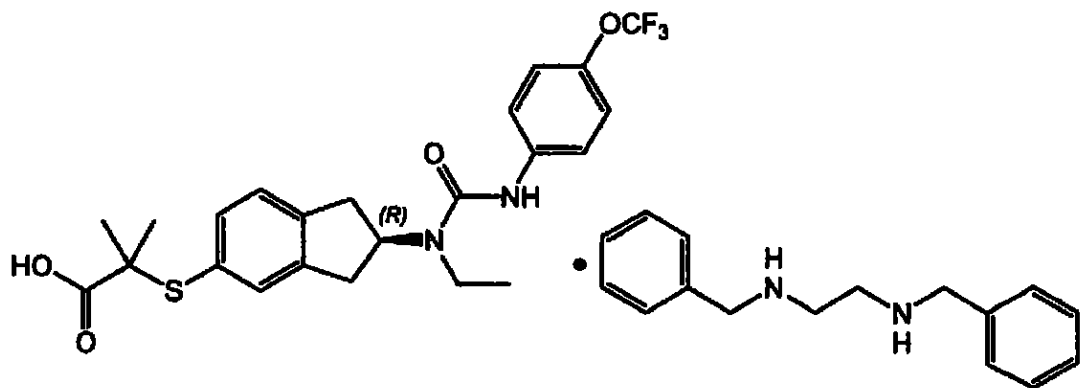
Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto preparado de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada mezclando un compuesto preparado de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La ilustración de la invención es un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto preparado de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende el compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable, éster con C₁₋₆ o amida con C₁₋₆ del mismo.

En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende el compuesto:



Para ejemplificar la presente invención están los métodos para tratar el padecimiento mediado con PPAR alfa en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto preparado de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente o una composición farmacéutica como se describe anteriormente. Para ejemplificar además la presente invención están los métodos para elevar los niveles en suero de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), para mejorar los niveles de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), para disminuir los niveles en suero de los triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), moléculas aterogénicas, y/o ácidos grasos libres (FFA), para tratar la hipertrigliceridemia, para elevar los niveles de HDL, para bajar los niveles de LDL, y/o para bajar el colesterol total, en un sujeto en necesidad de los mismos que comprenden

15

20

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto preparado de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente o una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

Para ejemplificar adicionalmente la invención están los métodos para

5 tratar la dislipidemia, padecimientos cardiovasculares, tolerancia dañada a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, diabetes Tipo II temprana, intermedia o tardía (NIDDM), complicaciones de las mismas, o Síndrome X, en un sujeto en necesidad del mismo que comprende

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto

10 preparado de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente o una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

Para ejemplificar adicionalmente la invención están los métodos para el tratamiento, prevención, o para inhibir el progreso de una o más de las siguientes condiciones o padecimientos: hiperlipidemia fase I; hiperlipidemia

15 pre-clínica; hiperlipidemia fase II; hipertensión; CAD (padecimiento de las arterias coronarias); padecimientos cardíacos, coronarias; hipertrigliceridemia; para disminuir los niveles de suero de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), IDL, y/o LDL de baja densidad y otras moléculas aterogénicas, o moléculas que provocan complicaciones ateroscleróticas, reduciendo así las

20 complicaciones cardiovasculares; para elevar los niveles de suero de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); para disminuir los niveles de triglicéridos, LDL, y/o ácidos grasos libres; y/o disminuir el FPG/HbA1c.

Otro ejemplo de la invención es el uso de un compuesto preparado de conformidad con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente en la preparación de un medicamento para tratar la (a) dislipidemia, (b) padecimientos cardiovasculares, (c) tolerancia disminuida a la glucosa, (d) 5 hiperinsulinemia, (e) hiperglicemia, (f) resistencia a la insulina, (g) diabetes Tipo II temprana (NIDDM), (h) diabetes Tipo II intermediaria (NIDDM), (i) diabetes Tipo II tardía (NIDDM), (j) complicaciones de la diabetes Tipo II ó (k) Síndrome X, en un sujeto en necesidad del mismo.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

"Alquilo" incluye hidrocarburos ramificados o de cadena recta, opcionalmente sustituidos, con al menos un hidrógeno removido para formar un grupo radical. Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, 15 butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y así sucesivamente. Cuando se utiliza en la presente, el alquilo también incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

"Alquenilo" incluye radicales de hidrocarburo ramificado o de cadena recta, opcionalmente sustituidos, como se mencionan anteriormente con al 20 menos un enlace doble de carbono-carbono (sp^2). Los alquenilos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo, y así sucesivamente. Los radicales de hidrocarburo que tienen una mezcla de

enlaces dobles y enlaces triples, tales como 2-penten-4-ino, se agrupan como alquinos en la presente. Cuando se utiliza en la presente, al alqueno también incluye cicloalqueno. *Cis* y *trans* o las formas (E) y (Z) están incluidos dentro de la invención.

5 "Alquino" incluye radicales de hidrocarburo ramificado o de cadena recta, opcionalmente sustituido, como se menciona anteriormente con al menos un enlace triple de carbono-carbono (sp). Los alquinos incluyen etino, propino, butino, y pentino. Los radicales de hidrocarburo que tienen una mezcla de enlaces dobles y enlaces triples, tales como 2-penten-4-
10 ino, se agrupan como alquinos en la presente. El alquino no incluye cicloalquino.

 "Alcoxi" incluye un grupo alquilo ramificado o de cadena recta, opcionalmente sustituido, con un oxígeno terminal que enlaza el grupo alquilo al resto de la molécula. El alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,
15 butoxi, t-butoxi, pentoxi y así sucesivamente.

 "Aminoalquilo", "tioalquilo", y "sulfonilalquilo" son análogos al alcoxi, que reemplaza el átomo de oxígeno terminal de alcoxi de, respectivamente, NH (ó NR), S, y SO₂. El heteroalquilo incluye alcoxi, aminoalquilo, tioalquilo, y así sucesivamente.

20 "Aro" incluye fenilo, naftilo, bifenililo, tetrahidronaftilo, indenilo, y así sucesivamente, cualquiera los cuales pueden sustituirse opcionalmente. El aro también incluye grupos arilalquilo tales como bencilo, fenetilo, y fenilpropilo. El aro incluye un sistema de anillo que contiene un anillo

aromático, carbocíclico, con 6 miembros, opcionalmente sustituido, dicho sistema puede ser bicíclico, de puente, y/o fusionado. El sistema puede incluir anillos que sean aromáticos, o parcial o completamente saturados. Los ejemplos de sistemas de anillo incluyen indenilo, pentalenilo, 1-4-
5 dihidronaftilo, indanilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, indolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo, y así sucesivamente.

“Heterociclilo” incluye anillos aromáticos y no aromáticos, opcionalmente sustituidos, que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o porción de heteroátomo (SO₂, CO, CONH, COO) en
10 el anillo. A menos que se indique de otra manera, un radical heterocíclico puede tener una valencia que conecte al mismo al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, tales como 3-furilo ó 2-imidazolilo, o a través de un heteroátomo, tal como N-piperidilo ó 1-pirazolilo. Preferiblemente un heterociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos de anillo, o entre 5 y 6
15 átomos de anillo; puede estar entre 1 y 5 heteroátomos o porciones de heteroátomo en el anillo, y preferiblemente entre 1 y 3, ó entre 1 y 2. Un heterociclilo puede ser saturado, insaturado, aromático (por ejemplo, heteroarilo), no aromático, o fusionado.

El heterociclilo también incluye anillos fusionados, por ejemplo,
20 bicíclicos, tales como aquéllos opcionalmente condensados con un anillo aromático, carbocíclico ó heterocíclico, con cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido. Por ejemplo, “heteroarilo” incluye un anillo heteroaromático, con seis miembros, opcionalmente sustituido, que contiene

1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, condensados con un anillo aromático, carbocíclico o heterocíclico, con cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido. Dicho anillo aromático, con cinco o seis miembros, heterocíclico, condensado con dicho anillo aromático, con cinco o seis miembros, puede
5 contener 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno cuando el mismo es un anillo con seis miembros, ó 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre cuando el mismo es un anillo con cinco miembros.

Los ejemplos de heterociclos incluyen tiazolilo, furilo, tienilo, piranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotrazolilo, isoxazolilo, piridilo,
10 pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, y morfolinilo. Por ejemplo, los heterociclos preferidos o radicales heterocíclicos incluyen morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piridilo, ciclohexilimino, tienilo, y
15 más preferiblemente, piperidilo o morfolinilo.

Los ejemplos que ilustran el heteroarilo son tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.

“Acilo” se refiere a una porción de carbonilo unida ya sea a un átomo
20 de hidrógeno (es decir, un grupo formilo) o a una cadena de alquilo o alqueno opcionalmente sustituido, o heterociclilo.

“Halo” o “halógeno” incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y preferiblemente fluoro o cloro como un sustituyente sobre un grupo alquilo,

con uno o más átomos de halo, tal como trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometoxi, o fluorometiltio.

“Alcandiilo” o “alquileo” representa radicales de alcano bivalente, opcionalmente sustituido, de cadena recta o ramificada, tal como, por ejemplo,
5 metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno.

“Alquendiilo” representa, de manera análoga a lo anterior, radicales de alqueno bivalente, opcionalmente sustituido, de cadena recta o ramificada, tal como, por ejemplo, propenileno, butenileno, pentenileno o hexenileno. En tales radicales, el átomo de carbono que enlaza un nitrógeno, preferiblemente
10 deberá ser saturado.

“Aroilo” se refiere a una porción de carbonilo, unida a un grupo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde el arilo y el heteroarilo tienen las definiciones proporcionadas anteriormente. En particular, el benzoilo es fenilcarbonilo.

15 Como se define en la presente, dos radicales, junto con el(los) átomo(s) al(los) cual(es) los mismos están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, con 4 a 7, 5 a 7, ó con 5 a 6 miembros de anillo, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático. Dichos anillos pueden ser como se define anteriormente en la sección Breve Descripción de la
20 Invención.

El “exceso enantiomérico” o “ee”, usualmente expresado como un porcentaje, describe el exceso de un enantiómero sobre otro. El porcentaje de exceso enantiomérico, $ee = 100(X_r - X_s)/(X_r + X_s)$, donde $X_r > X_s$.

Alternativamente, $ee = 100(2X-1)$, donde X es la fracción molar del enantiómero dominante en la mezcla. Favor de tener en cuenta que X_r y X_s representan la fracción molar del enantiómero (R) y el enantiómero (S) respectivamente en la mezcla.

- 5 Las "sales, ésteres, y amidas farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de carboxilato, sales ésteres y amidas de adición ácida de amino, los cuales están dentro de una relación beneficio/riesgo, razonable, farmacológicamente efectiva y adecuada para su contacto con los tejidos de
- 10 ésteres, y amidas pueden ser, por ejemplo, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , arilo, heteroarilo de C_{2-10} , o sales, ésteres, y amidas heterocíclicas, no aromáticas, con C_{2-10} . Las sales, ácidos libres, y ésteres son más preferibles que las amidas en el grupo de carboxilato terminal/ácido carboxílico en la parte izquierda de la fórmula (I). Las sales representativas incluyen
- 15 bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, y laurilsulfonato. Estos pueden incluir cationes de metal alcalino o alcalinotérreo tales como sodio, potasio, calcio, y
- 20 magnesio, así como cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina, tales como tetrametilamonio, metilamina, trimetilamina, y etilamina. Ver por ejemplo, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 la cual se incorpora en la presente como referencia. Las amidas

farmacéuticamente aceptables, representativas, de la invención incluyen aquéllas derivadas de amoniaco, aminas primarias de con C₁₋₈ y aminas secundarias de di(alquilo de C₁₋₈). Las aminas secundarias incluyen porciones de anillo heterocíclico o heteroaromático, con 5 ó 6 miembros, que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas se derivan de amoniaco, aminas primarias de alquilo de C₁₋₃, y di(alquilo de C₁₋₂)aminas. Los ésteres farmacéuticamente aceptables, representativos, de la invención incluyen ésteres de alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo, fenil(con C₁₋₈)alquilo. Los ésteres preferidos incluyen ésteres de metilo y etilo.

Cuando se utilizan en la presente, todos los radicales de hidrocarburo, ya sean saturados, insaturados o aromáticos y ya sean o no cíclicos, de cadena recta, o ramificados, y también de manera similar con todos los radicales heterocíclicos, cada radical incluye radicales sustituidos de aquel tipo y radicales monovalentes, bivalentes y multivalentes, como se indica mediante el contexto. El contexto indicará que el sustituyente es un radical de alquilenos o hidrocarburo con al menos dos átomos de hidrógeno, removidos (bivalente) o más átomos de hidrógeno, removidos (multivalente).

Se entiende que los radicales o fragmentos de estructura como se definen en la presente, incluyen radicales sustituidos o fragmentos de estructura. Los hidrocarburos incluyen radicales monovalentes que contienen carbono e hidrógeno tal como alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, y cicloalqueno (ya sea aromáticos o insaturados), así como los

correspondientes radicales bivalentes (o multivalentes) tales como alquilenos, alquenileno, fenileno, y así sucesivamente. Los heterocarbilos incluyen radicales monovalentes y bivalentes (o multivalentes) que contienen carbono, opcionalmente hidrógeno, y al menos un heteroátomo. Los ejemplos de

5 heterocarbilos monovalentes incluyen acilo, aciloxi, alcoxiacilo, heterociclilo, heteroarilo, aroilo, benzoilo, dialquilamino, hidroxialquilo, y así sucesivamente. Utilizando el "alquilo" como un ejemplo, se debe entender que "alquilo" incluye

alquilo sustituido que tiene una o más sustituciones, tales como entre 1 y 5, 1 y 3, ó 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser los mismos (dihidroximetilo, dimetilo) o diferentes (sustituidos con clorofluoro, clorobencilo o aminometilo).

10 Los ejemplos de alquilo sustituido, incluyen haloalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo, y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo), aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-

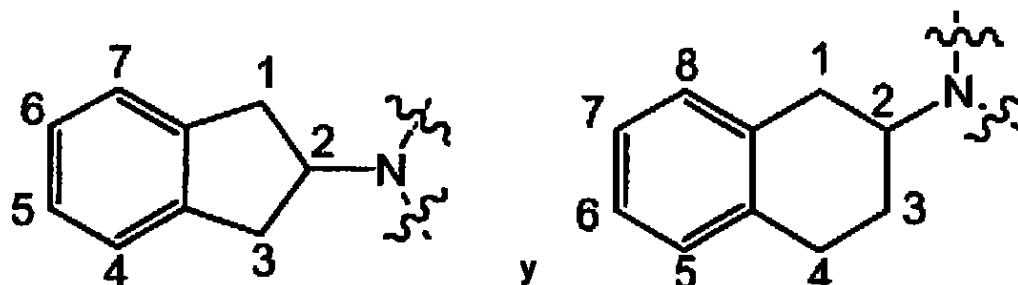
15 aminopropilo, y 2-aminopropilo), alquilalquilo, y así sucesivamente. Un grupo di(alquilo de C_{1-8})amino incluye grupos alquilo independientemente seleccionados, para formar, por ejemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, además de los grupos dialquilamino que tienen dos del mismo grupo alquilo tal como dimetilamino o dietilamino.

20 Se pretenden solamente compuestos estables. Por ejemplo, cuando hay un grupo $NR_{11}R_{12}$, y R puede ser un grupo alquenilo, el enlace doble es al menos un carbono removido del nitrógeno para evitar la formación de enamina. De manera similar, cuando $-(CH_2)_p-N-(CH_2)_q-$ puede estar

insaturado, el(los) átomo(s) de hidrógeno apropiado(s) es(se) incluye(n) u omite(n), como se muestra en $-(CH_2)-N=(CH)-(CH_2)-$ ó $-(CH_2)-NH-(CH)=(CH)-$.

A menos que se indique de otra manera, cuando los sustituyentes mencionados tales como X y R³, respectivamente se aplicará la siguiente

5 numeración del indano y tetralina.



10 Cuando se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término "solvente aprótico" significará cualquiera solvente que no produzca un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, y similares.

15 Cuando se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término "grupo protector de nitrógeno" significara un grupo el cual puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y el cual puede ser fácilmente removido después de la reacción. Los grupos protectores adecuados de
20 nitrógeno, incluyen, pero no están limitados a carbamatos – grupos de la fórmula $-(O)O-R$ en donde R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; amidas – grupos de la fórmula $-C(O)-R'$ en donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados

de N-sulfonilo – grupos de la fórmula $-\text{SO}_2\text{-R}''$ en donde R'' es por ejemplo tolilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores adecuados de nitrógeno, se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene & P.G.M.

5 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Cuando se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término “grupo protector de ácido carboxílico” significara un grupo el cual puede estar unido a la porción $-\text{C}(\text{O})-$ del ácido carboxílico para proteger dicho ácido carboxílico de participar en una reacción y el cual puede
10 ser fácilmente removido después de la reacción. Los grupos protectores adecuados de ácido carboxílico, incluyen, pero no están limitados a alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo, fenil-alquilo de C_{1-6} , y similares. Otros grupos protectores adecuados de ácido carboxílico, se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic
15 Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

En el procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), la aplicación de la presente invención a una mezcla de enantiómeros del compuesto de la fórmula (L), sustancialmente libre del enantiómero S, dará como resultado la producción de una mezcla de
20 enantiómeros de la fórmula (I), sustancialmente libre del enantiómero S. De manera similar, en el procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), la aplicación de la presente invención a una mezcla de enantiómeros de la fórmula (L), sustancialmente libre del enantiómero R, dará

como resultado la producción de una mezcla de enantiómeros de la fórmula (I), sustancialmente libre del enantiómero R. Preferiblemente, el exceso enantiomérico del enantiómero deseado de la fórmula (I), es al menos de aproximadamente 90% ee, de manera más preferible, de al menos 5 aproximadamente 96% ee, de manera más preferible, de aproximadamente 99% ee.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas expresiones cuantitativas, dadas en la presente no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que si se utiliza o no explícitamente el 10 término "aproximadamente", se entenderá que cada cantidad dada en la presente se refiere al valor dado, real, y también puede entenderse que se refiere a la aproximación a tal valor dado que podría deducirse razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición 15 para tal valor dado.

Un experto en la técnica reconocerá que en donde puede llevarse a cabo un paso de reacción de la presente invención en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicho paso de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los solventes adecuados o sistemas de 20 solventes.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención, dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales

como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos por ejemplo, pueden determinarse en sus enantiómeros componentes
5 mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo, seguido por la cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden determinarse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por separación cromatografía y
10 remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden determinarse utilizando una columna quiral de HPLC.

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
15 implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores, convencionales, tales como aquéllos 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 removerse en una etapa subsecuente,
20 conveniente, utilizando métodos conocidos de la técnica.

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Cuando un grupo particular es "sustituido" (por ejemplo, fenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a tres sustituyentes, más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

- 5 El término "sujeto" cuando se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

- El término "cantidad terapéuticamente efectiva" cuando se utiliza en por ejemplo, significa que la cantidad del compuesto activo agente
10 farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico doctor u otro médico, el cual incluye el alivio de los síntomas del padecimiento o desorden que está siendo tratando.

- Cuando se utiliza en la presente, el término "composición" se pretende
15 abarcar un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- Las abreviaciones utilizadas en la especificación, particularmente en
20 los Esquemas y Ejemplos, son como sigue:

5	Ac	=	Acetilo (es decir -C(O)-CH ₃)
	ACN ó MeCN	=	Acetonitrilo
	Alloc	=	CH ₂ =CHCH ₂ -O-C(O)-
	DCE	=	Dicloroetano
	DCM	=	Diclorometano
10	DIPEA ó DIEA	=	Diisopropiletilamina
	DMA	=	Dimetilacetamida
	DMF	=	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	=	Sulfóxido de dimetilo
	% ee	=	Exceso Enantiomérico en Por ciento
15	Et ₃ N ó TEA	=	Trietilamina
	EtOAc	=	Acetato de etilo
	EtOH	=	Etanol
	FTIR	=	Infrarrojo Transformado de Fourier
	HPLC	=	Cromatografía Líquida de Alta Presión
20	iPrOAc	=	Acetato de isopropilo
	KF	=	Karl-Fisher (% en medición de agua)

5

LAH	=	Hidruro de Litio-Aluminio
LDA	=	Diisopropilamida de Litio
LHDMS	=	Bis(trimetilsilil)amida de litio
MeoH	=	Metanol
mp	=	Punto de Fusión
MS	=	Espectroscopia de Masa
MTBE	=	Éter de metil-t-butilo
MTr	=	2,3,6-trimetil-4-metoxi-fenil-sulfonilo
NMR	=	Resonancia Magnética Nuclear
Pd(PPh ₃) ₄	=	Tetrakis(trifenilfosfina) de Paladio (0)
TFA	=	Ácido Trifluoroacético
THF	=	Tetrahidrofurano

20

En una modalidad de la presente invención, en el compuesto de la fórmula (I), (a) uno de R_1 y R_2 es metilo o etilo; (b) cada uno de R_1 y R_2 es metilo; (c) R_1 y R_2 tomados conjuntamente son ciclobutilo o ciclopentilo; (d) R_3 es H; (e) R_4 es H ó alquilo de C_{2-7} ; (e) R_4 es H ó alquilo de C_{2-5} ; (f) R_4 es etilo; (g) R_4 es H; (h) n es 1; (i) n es 2; (j) al menos uno R_5 y R_7 es H; (k) R_6 es alquilo de C_{1-4} , halometoxi, o halotiometoxi (es decir, -S- (halometilo)); (l) R_6 es t-butilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorotiometoxi (es decir -S-
 5 CF₃), difluorometoxi, o dimetilamino; (m) R_3 es H, R_4 es alquilo de C_{2-7} ; (n) R_4 es alquilo de C_{2-5} ; (o) R_6 es ciclopropilmetilo, isopropilo, isobutilo, metiletilamino, o dietilamino; (p) el enantiómero (S) en la posición C-2 en el indano o tetralina; (q) el enantiómero (R) en la posición C-2 en el indano o tetralina; (r) donde R_{15} es alquilo de C_{1-7} , [di(alquilo de C_{1-2})amino](alquilenilo de
 10 C_{1-6}), (alcoxiacilo de C_{1-3})(alquilenilo de C_{1-6}), alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-7} , o alquinilo de C_{3-8} ; (s) R_6 es trifluorometiltio o trifluorometoxi; o (t) cualquier combinación de lo anterior.

En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-
 20 trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4- trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-

metilpropiónico; Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4- trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4- trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4- hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; Ácido 2-{6-[(4-aminofenil)-1-etil-ureido]-5, 6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico y Ácido 2-{6-[1-etil-3- (4-trifluorometoxifenil)ureido]-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

En otra modalidad de la presente invención el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de Ácido 2-{6-[1 -etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; Ácido 2-{6-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; y Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4- trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico.

En una modalidad de la presente invención c es 0. En otra modalidad de la presente invención n es 1 y X se enlaza en la posición 5. En aún otra modalidad de la presente invención n es 2 y X se enlaza en la posición 6 ó 7, preferiblemente en la posición 6.

En una modalidad de la presente invención, en donde n es 1 y R_3 es hidrógeno o es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 4, 6 ó 7, entonces el grupo $X-C(R_1R_2)-C(O)-Q$ se enlaza en la posición 5. En otra modalidad de la presente invención, en donde n es 1 y R_3 es hidrógeno o es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 4, 6 ó 7, entonces el grupo $X-C(R_1R_2)-C(O)-OH$ se enlaza en la posición 5.

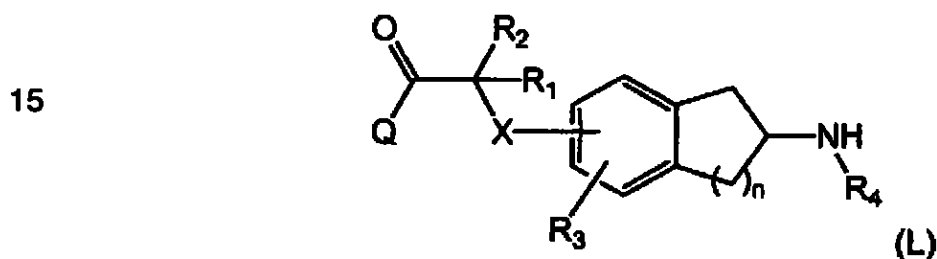
En una modalidad de la presente invención, en donde n es 1 y R_3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 5, entonces el grupo $X-C(R_1R_2)-C(O)-Q$ se enlaza en la posición 5. En otra modalidad de la presente invención, en donde n es 1 y R_3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 5, entonces el grupo $X-C(R_1R_2)-C(O)-OH$ se enlaza en la posición 6.

En una modalidad de la presente invención Q es OPg^2 ó $N(Pg^3Pg^4)$, en donde Pg^2 es un grupo protector de ácido carboxílico como se entiende fácilmente por un experto en la técnica, que incluye, pero no está limitado a alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{5-7} , fenilo fenil-alquilo de C_{1-6} , y similares; y Pg^3 y Pg^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} ó arilo; alternativamente Pg^3 y Pg^4 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C_{3-10} ó heterocíclico no aromático con C_{3-10} , preferiblemente una porción de anillo heteroaromático o heterocíclico con 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. En otra modalidad de la presente

invención Q es OPg^2 , en donde Pg^2 es un grupo protector de ácido carboxílico.

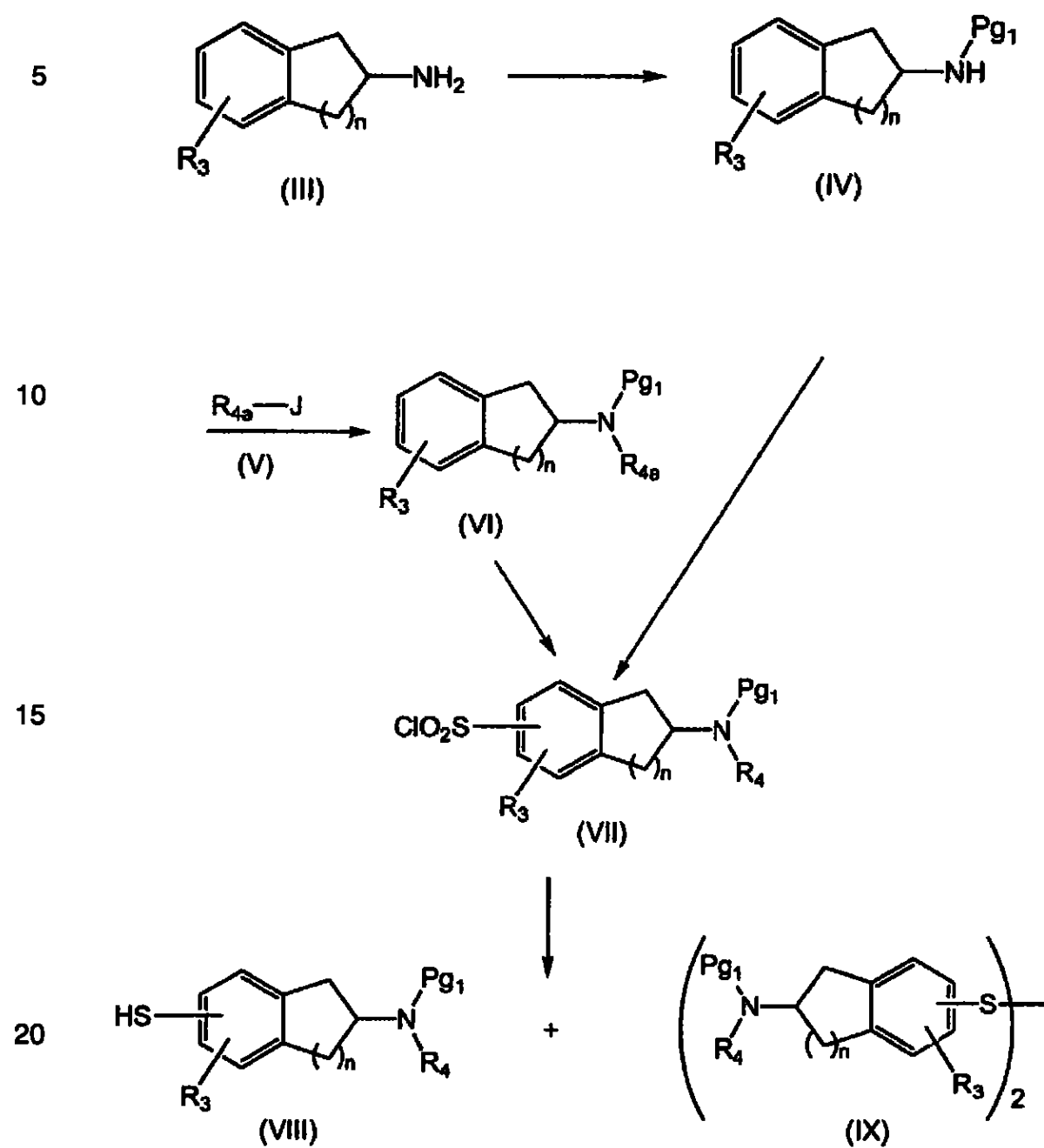
En una modalidad de la presente invención Q se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi de C_{1-6} no sustituido, amino, alquilamino con
 5 C_{1-4} no sustituido y di(alquilo de C_{1-4} no sustituido)amino. En otra modalidad de la presente invención Q se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, metoxi, etoxi, ispropiloxi, n-butiloxi, t-butoxi, amino, metilamino y dimetilamino. En aún otra modalidad de la presente invención Q es alcoxi de C_{1-6} , en donde el alcoxi de C_{1-6} no se sustituye con amino. En aún otra modalidad de la
 10 presente invención, Q se selecciona del grupo que consiste de metoxi, etoxi y t-butoxi.

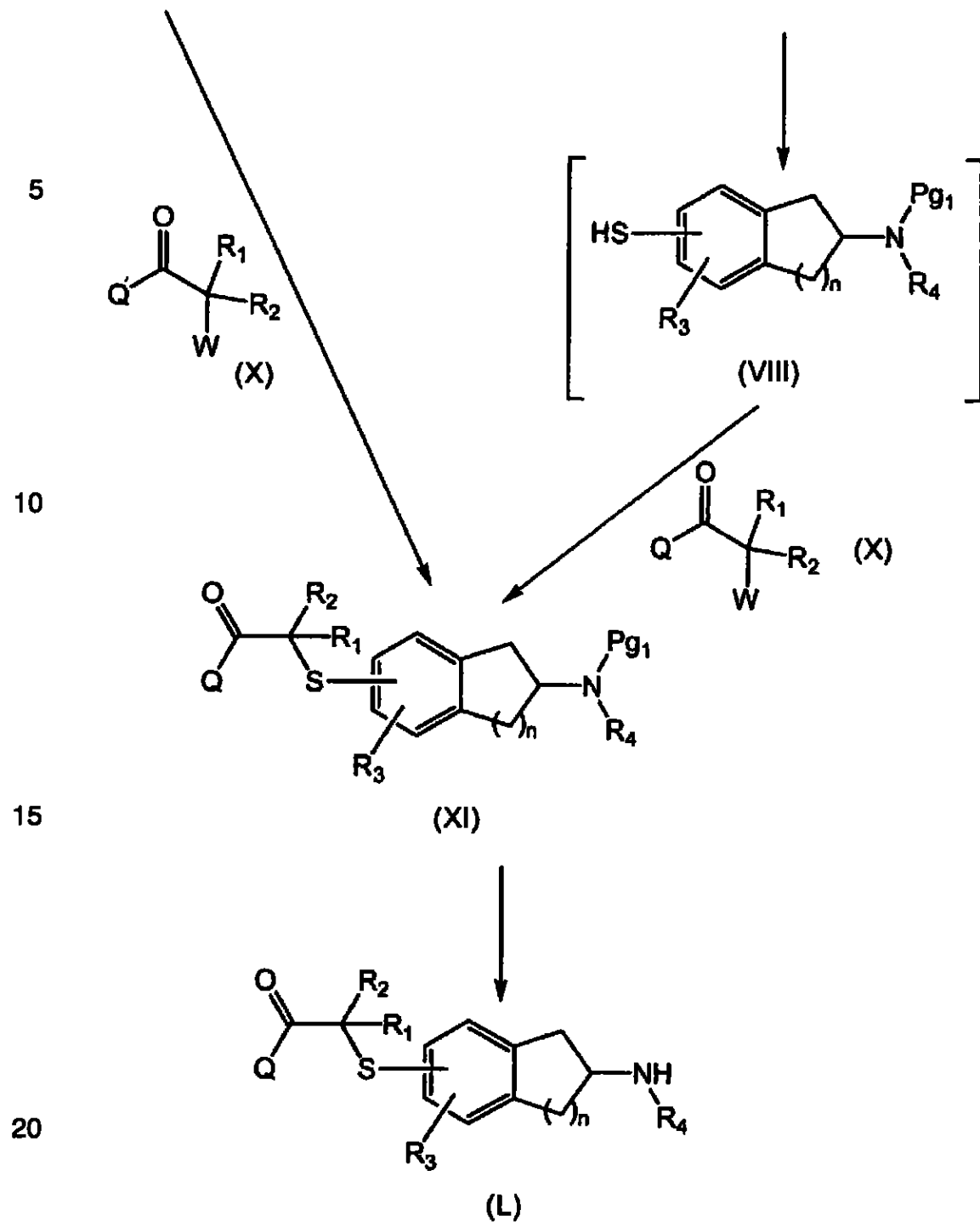
La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (L)



en donde Q, X, R_1 , R_2 , R_3 , n y R_4 son como se definen en la presente. Los compuestos de la fórmula (L) son útiles como intermediarios en la
 20 preparación de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (L) se pueden preparar de conformidad con el procedimiento esbozado en el Esquema 1.

ESQUEMA 1



De acuerdo con esto, un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar (por ejemplo, protegido) de acuerdo con métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI), en donde Pg_1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte al $ClSO_3H$, tales como, Alloc ($CH_2=CHCH_2-O-C(O)-$), acetilo ($CH_3-C(O)-$), (alquilo de C_{1-4})- $C(O)-$, y similares. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (III) se hace reaccionar con un reactivo protector adecuadamente seleccionado, tal como Alloc-Cl ($CH_2=CHCH_2-O-C(O)-Cl$), Alloc₂O ($CH_2=CHCH_2-OC(O)-O-C(O)O-CH_2CH=CH_2$), AcCl ($CH_3-C(O)-Cl$), Ac₂O ($CH_3-C(O)-O-C(O)-CH_3$), y similares. En donde el compuesto de la fórmula (III) se hace reaccionar con un Alloc-Cl, o Alloc₂O, el correspondiente grupo protector Pg_1 es Alloc. Preferiblemente, Pg_1 se selecciona de Alloc o acetilo.

El compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl, ó I, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la en la presencia de una base tal como NaH, n-butil-litio, LDA, LHMDs, y similares, en un solvente aprótico, polar, tal como THF, dioxano, MTBE, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI). El compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar entonces con $ClSO_3H$, opcionalmente en un solvente orgánico, polar, el cual sea inerte a $ClSO_3H$, tal como DCM, DCE, acetonitrilo, DMF, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII).

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con ClSO_3H , opcionalmente en un solvente orgánico, polar, el cual sea inerte a ClSO_3H , tal como DCM, DCE, acetonitrilo, DMF, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R_4 es hidrógeno.

5 El compuesto de la fórmula (VII) se hace reaccionar con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), tal como Zn, y similares, en la presencia de un ácido tal como HCl, H_2SO_4 , y similares, en un solvente aprótico tal como THF, dioxano, y similares; o con Zn in la presencia de $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$ y DMA, en un solvente
10 orgánico, aprótico tal como THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, y similares; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IX).

Alternativamente, en donde el compuesto de la fórmula (VII) Pg_1 es tosilo o MTr, el compuesto de la fórmula (VII) se hace reaccionar con un
15 agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), tal como LiAlH_4 , y similares, en un solvente orgánico el cual sea inerte al agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, a una temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente de reflujo, de manera preferible en aproximadamente de
20 reflujo, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII).

El compuesto de la fórmula (VIII), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IX), se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, un

compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base orgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares o en la presencia de una base inorgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente aprótico polar tal como THF, dioxano, DMF, acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XI).

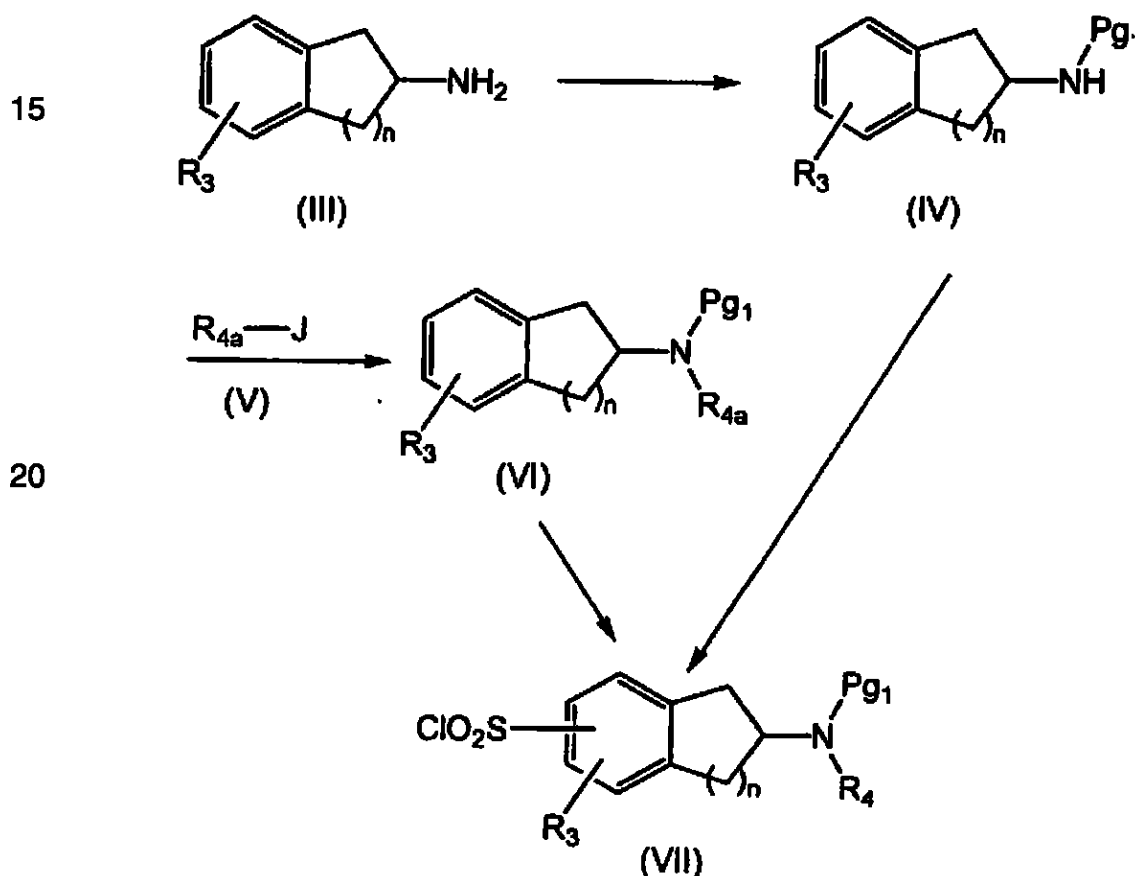
Alternativamente, el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII) se hace reaccionar con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (VIII), tal como LiAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 , y similares, en un solvente orgánico el cual sea inerte al agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, a una temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente de reflujo, de manera preferible aproximadamente a temperatura ambiente, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII), el cual preferiblemente no se aísla. El compuesto de la fórmula (VIII) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, o un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base orgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares o en la presencia de una base inorgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente aprótico polar

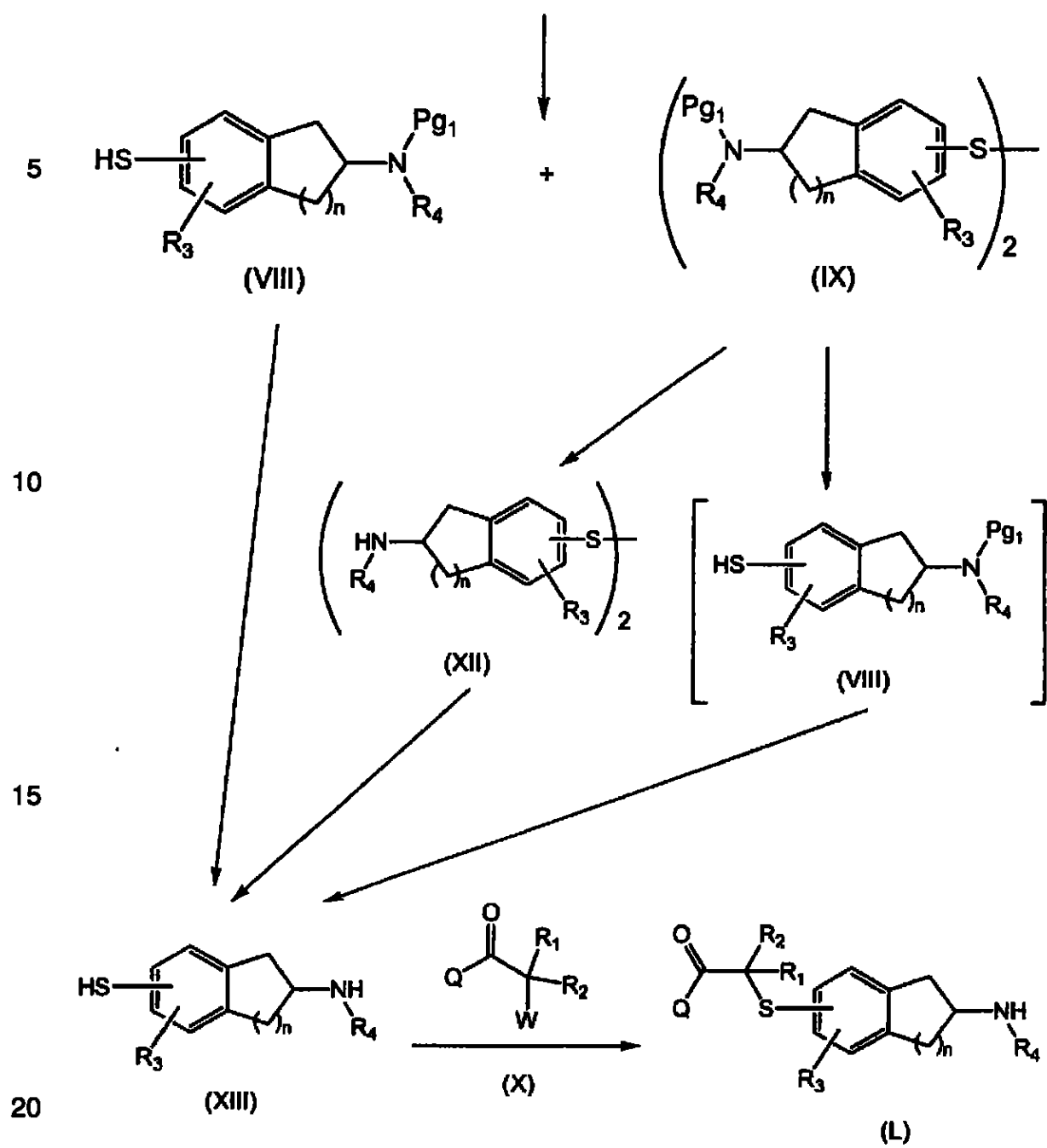
tal como THF, dioxano, DMF, acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XI).

El compuesto de la fórmula (XI) se hace reaccionar para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (L). Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (XI) se desprotege de acuerdo a los métodos conocidos, tales como aquéllos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Pressm 1973 y T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (L).

Los compuestos de la fórmula (L) alternativamente se pueden preparar de conformidad con el procedimiento esbozado en el Esquema 2.

ESQUEMA 2





De acuerdo con esto, un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar (por ejemplo, protegido) de acuerdo con métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI), en donde Pg_1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte al $ClSO_3H$, tal como, Alloc ($CH_2=CHCH_2-O-C(O)-$), acetilo ($CH_3-C(O)-$), (alquilo de C_{1-4})- $C(O)-$, y similares. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (III) se hace reaccionar con un reactivo protector adecuadamente seleccionado, tal como Alloc-Cl ($CH_2=CHCH_2-O-C(O)-Cl$), Alloc₂O ($CH_2=CHCH_2-OC(O)-O-C(O)O-CH_2CH=CH_2$), AcCl ($CH_3-C(O)-Cl$), Ac₂O ($CH_3-C(O)-O-C(O)-CH_3$), y similares. En donde el compuesto de la fórmula (III) se hace reaccionar con un Alloc-Cl, o Alloc₂O, el correspondiente grupo protector Pg_1 es Alloc. Preferiblemente, Pg_1 se selecciona de Alloc o acetilo.

El compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl, ó I, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la en la presencia de una base tal como NaH, n-butil-litio, LDA, LHMDs, y similares, en un solvente aprótico, polar, tal como THF, dioxano, MTBE, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI). El compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar entonces con $ClSO_3H$, opcionalmente en un solvente orgánico, polar, el cual sea inerte a $ClSO_3H$, tal como DCM, DCE, acetonitrilo, DMF, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII).

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con ClSO_3H , opcionalmente en un solvente orgánico, polar, el cual sea inerte a ClSO_3H , tal como DCM, DCE, acetonitrilo, DMF, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R_4 es hidrógeno.

- 5 El compuesto de la fórmula (VII) se hace reaccionar con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), tal como Zn, y similares, en la presencia de un ácido tal como HCl, H_2SO_4 , y similares, en un solvente aprótico tal como acetonitrilo, THF, dioxano, y similares; o con Zn en la presencia de $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$ y DMA, en un
- 10 solvente orgánico, aprótico tal como THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, y similares; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IX).

- Alternativamente, en donde el compuesto de la fórmula (VII) Pg_1 es
- 15 tosilo o MTr, el compuesto de la fórmula (VII) se hace reaccionar con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), tal como LiAlH_4 , y similares, en un solvente orgánico el cual sea inerte al agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, a una temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta
- 20 aproximadamente de reflujo, de manera preferible en aproximadamente de reflujo, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII).

El compuesto de la fórmula (VIII), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IX), se desprotege de acuerdo a métodos

conocidos, tales como aquéllos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press 1973 y T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII).

- 5 Alternativamente, el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), se hace reaccionar con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IX), tal como LiAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 , y similares, en un solvente orgánico el cual sea inerte al agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, a una
- 10 temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente de reflujo, de manera preferible aproximadamente a temperatura ambiente, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII), el cual preferiblemente no se aísla. El compuesto de la fórmula (VIII) se desprotege entonces de acuerdo a métodos conocidos, tales como
- 15 aquéllos descritos en descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press 1973 y T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII).

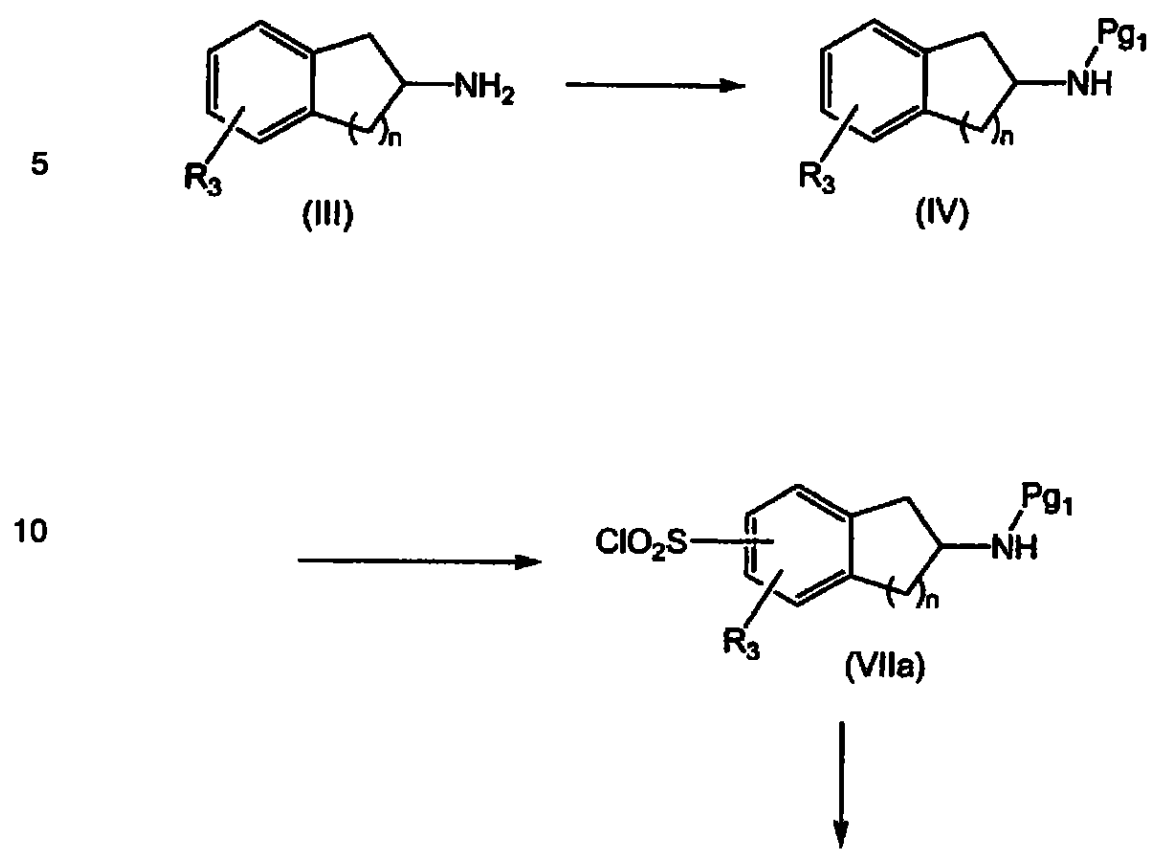
- Alternativamente todavía, el compuesto de la fórmula (IX), aislado o
- 20 en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), se desprotege de acuerdo a métodos conocidos, tales como aquéllos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press 1973 y T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John

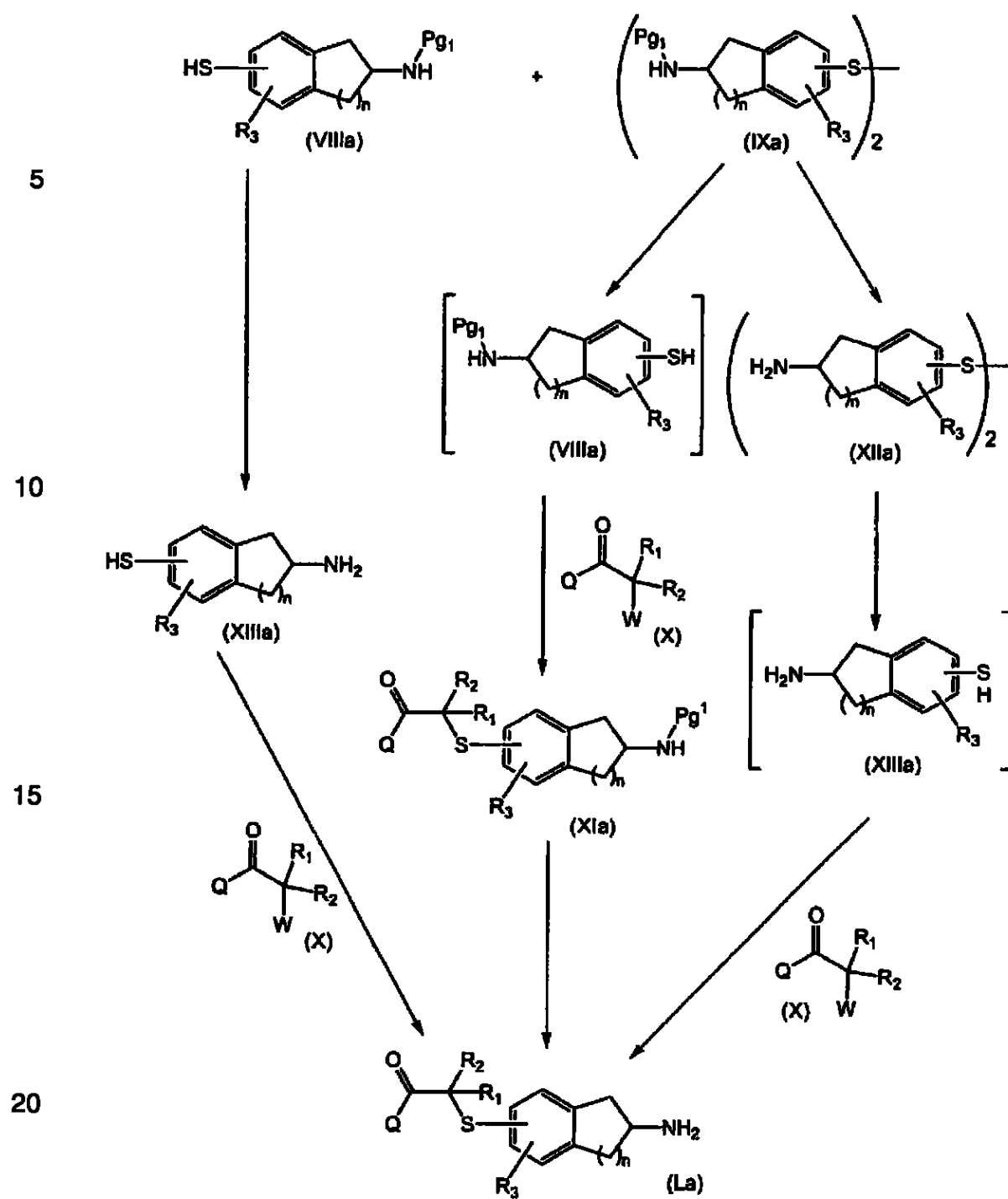
Wiley & Sons, 1991, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XII). El compuesto de la fórmula (XII) se hace reaccionar entonces con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XII), tal como LiAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 , y similares, en un solvente orgánico el cual sea inerte al agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, a una temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente de reflujo, de manera preferible aproximadamente a temperatura ambiente, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII).

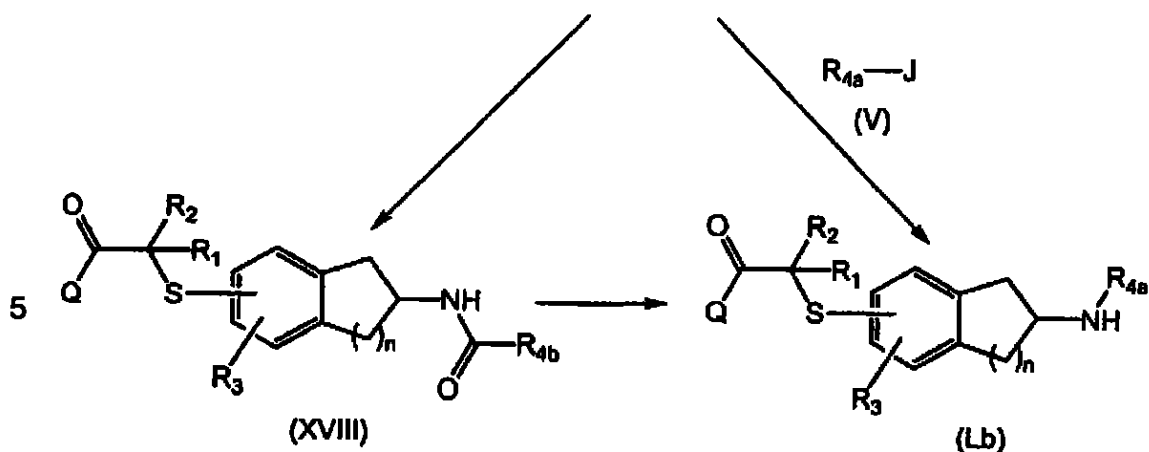
El compuesto de la fórmula (XIII) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, o un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base orgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares o en la presencia de una base inorgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente aprótico polar tal como THF, dioxano, DMF, acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (L).

Los compuestos de la fórmula (L) en donde R_4 es diferente de hidrógeno alternatively se puede preparar de conformidad con el procedimiento esbozado en el Esquema 3.

ESQUEMA 3







De acuerdo con esto, un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar (por ejemplo, protegido) de acuerdo con métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI), en donde Pg_1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte al $ClSO_3H$, tal como, Alloc ($CH_2=CHCH_2-O-C(O)-$), acetilo ($CH_3-C(O)-$), (alquilo de C_{1-4})- $C(O)-$, y similares. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (III) se hace reaccionar con un reactivo protector adecuadamente seleccionado, tal como Alloc-Cl ($CH_2=CHCH_2-O-C(O)-Cl$), Alloc₂O ($CH_2=CHCH_2-OC(O)-O-C(O)O-CH_2CH=CH_2$), AcCl ($CH_3-C(O)-Cl$), Ac₂O ($CH_3-C(O)-O-C(O)-CH_3$), y similares. En donde el compuesto de la fórmula (III) se hace reaccionar con un Alloc-Cl, o Alloc₂O, el correspondiente grupo protector Pg_1 es Alloc. Preferiblemente, Pg_1 se selecciona de Alloc o acetilo.

El compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con $ClSO_3H$, opcionalmente en un solvente orgánico, polar, el cual sea inerte a $ClSO_3H$, tal como DCM, DCE, acetonitrilo, DMF, para producir el correspondiente

compuesto de la fórmula (VIIa) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R^4 es hidrógeno).

El compuesto de la fórmula (VIIa) se hace reaccionar con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VIIa), tal como Zn, y similares, en la presencia de un ácido tal como HCl, H_2SO_4 , y similares, en un solvente aprótico tal como acetonitrilo, THF, dioxano, y similares; o con Zn in la presencia de $(CH_3)_2SiCl_2$ y DMA, en un solvente orgánico, aprótico, tal como THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, y similares; para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIIIa) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^4 es hidrógeno) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IXa) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (IXa) en donde R_4 es hidrógeno).

El compuesto de la fórmula (VIIIa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IXa), se desprotege de acuerdo a métodos conocidos, tales como aquéllos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Pressm 1973 y T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIa) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII) en donde R_4 es hidrógeno). El compuesto de la fórmula (XIIIa) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, o un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos

conocidos, en la presencia de una base orgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares o en la presencia de una base inorgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un
5 solvente aprótico polar tal como THF, dioxano, DMF, acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (La) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (L) en donde R_4 es hidrógeno).

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (IXa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIIIa), se hace reaccionar con un
10 agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IXa), tal como LiAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 , y similares, en un solvente orgánico el cual sea inerte al agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, a una temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente de reflujo, de manera preferible aproximadamente a
15 temperatura ambiente, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIIa). El compuesto de la fórmula (VIIIa) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, o un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base orgánica la cual
20 sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares o en la presencia de una base inorgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente aprótico polar tal como THF, dioxano, DMF,

- acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIa) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (XI) en donde R_4 es hidrógeno). El compuesto de la fórmula (IXa), se hace reaccionar entonces con el correspondiente compuesto de la fórmula (La). Por ejemplo,
- 5 el compuesto de la fórmula (XIa) se desprotege de acuerdo a métodos conocidos, tales como aquéllos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press 1973 y T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (La).
- 10 Alternativamente todavía, el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIIIa), se desprotege de acuerdo a métodos conocidos, tales como aquéllos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press 1973 y T.W. Green y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John
- 15 Wiley & Sons, 1991, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIa) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (XII) en donde R_4 es hidrógeno). El compuesto de la fórmula (XIIa) se hace reaccionar entonces con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XIIa), tal como $LiAlH_4$, $LiBH_4$, $NaBH_4$, y similares, en
- 20 un solvente orgánico el cual sea inerte al agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, a una temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente de reflujo, de manera preferible aproximadamente a temperatura ambiente, para producir el

correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIa) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII) en donde R_4 es hidrógeno). El compuesto de la fórmula (XIIIa) se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, o un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base orgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares o en la presencia de una base inorgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente aprótico polar tal como THF, dioxano, DMF, acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (La).

El compuesto de la fórmula (La) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl, ó I, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la en la presencia de una base tal como NaH, n-butil-litio, LDA, LHMDs, y similares, en un solvente aprótico, polar, tal como THF, dioxano, MTBE, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Lb).

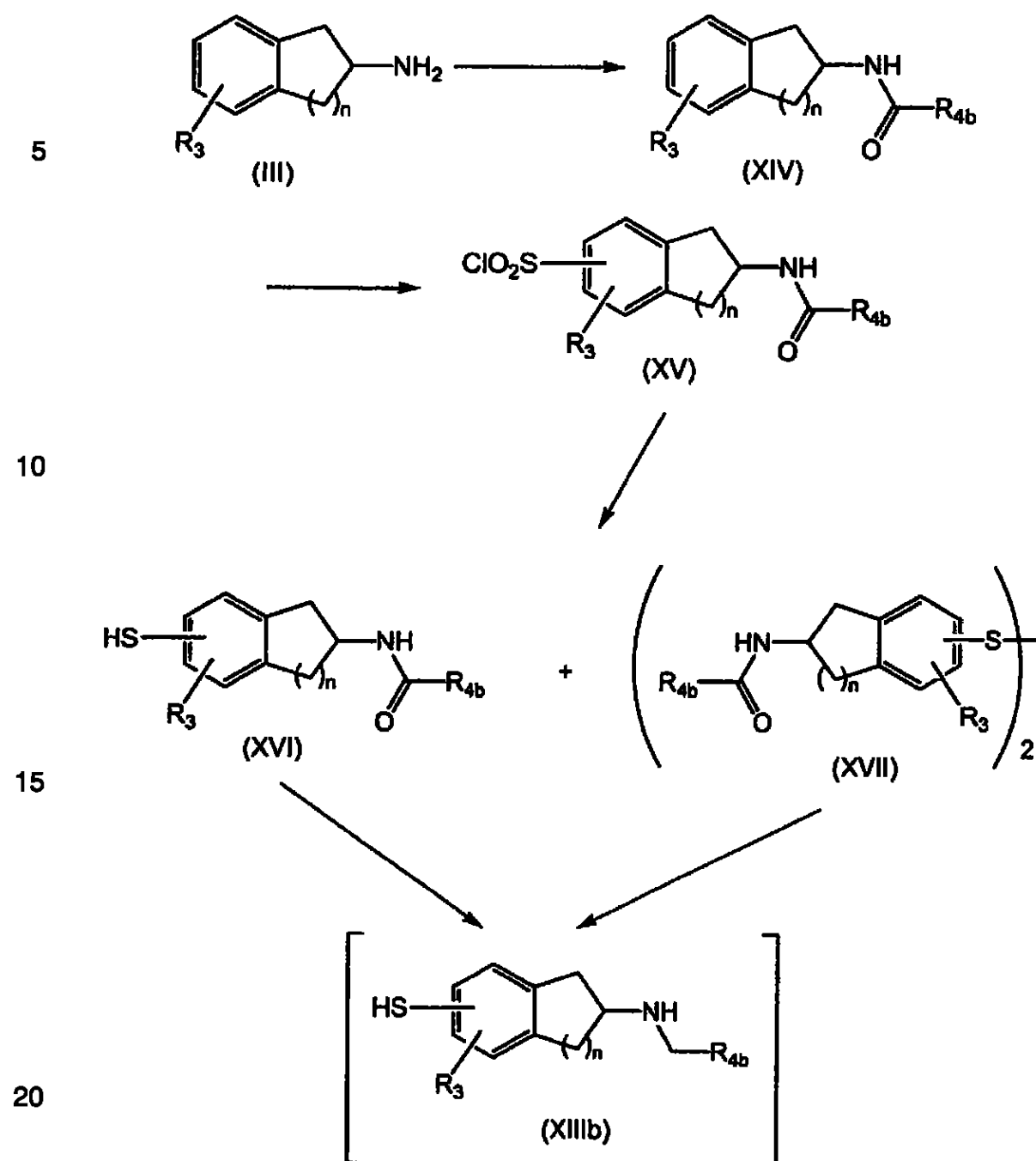
Alternativamente, el compuesto de la fórmula (La) se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido, capaz de unir un grupo -C(O)- R_{4b} en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (La), en donde R_{4b} se selecciona de (alquileo de cadena recta con C_{1-4}) R_{15} ó (alquileo de C_{1-4} de cadena recta) R_{16} , en la presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA,

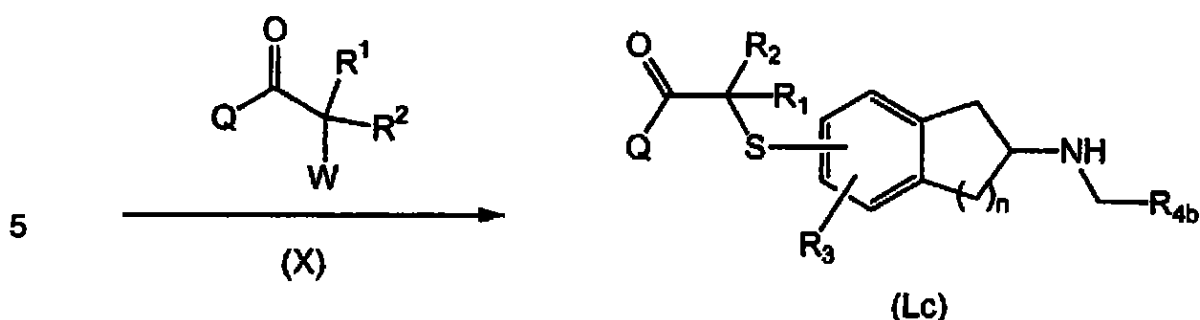
piridina, y similares, o en la presencia de una base inorgánica tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente aprótico polar tal como THF, dioxano, DMF, acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XVIII); el compuesto de la fórmula (XVIII) se hace reaccionar entonces con un agente reductor capaz de reducir la amida en el compuesto de la fórmula (XVIII), tal como borano, y similares, en un solvente orgánico aprótico tal como THF, dioxano, MTBE, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Lb).

Los compuestos de la fórmula (L) en donde R_4 es diferente de hidrógeno, (alquileo de cadena recta con C_1) R_{15} ó (alquileo de C_1 de cadena recta) R_{16} se puede preparar de conformidad con el procedimiento esbozado en el Esquema 4.

15

20

ESQUEMA 4



De acuerdo con esto, un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un agente de acilación adecuadamente sustituido, capaz de unir un grupo $-C(O)O-R_{4b}$ en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (III), en donde R_{4b} se selecciona de (alquileo de cadena recta con C_{1-4}) R_{15} ó (alquileo de C_{1-4} de cadena recta) R_{16} , por ejemplo un cloruro ácido de la fórmula $Cl-C(O)-R_{4b}$, un anhídrido simétrico de la fórmula $R_{4b}-C(O)-O-C(O)-R_{4b}$, y similares, en la presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de amina terciaria tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares, en un solvente aprótico tal como THF, dioxano, DMF, dioxano, acetato de etilo, y similares; o en la presencia de una base orgánica o inorgánica tal como NaOH, KOH, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 , $KHCO_3$, TEA, DIPEA, piridina, y similares, en una mezcla de solvente aprótico y agua, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIV).

El compuesto de la fórmula (XIV) se hace reaccionar con $ClSO_3H$, opcionalmente en un solvente orgánico polar el cual sea inerte al $ClSO_3H$, tal

como DCM, DCE, acetonitrilo, DMF, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XV).

El compuesto de la fórmula (XV) se hace reaccionar con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (XV), tal como Zn, y similares, en la presencia de un ácido tal como HCl, H₂SO₄, y similares, opcionalmente en un solvente aprótico tal como acetonitrilo, THF, dioxano, y similares; o con Zn in la presencia de (CH₃)₂SiCl₂ y DMA, en un solvente orgánico, aprótico, tal como THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, y similares; para producir una mezcla del compuesto de la fórmula (XVI) y el correspondiente compuesto de la fórmula (XVII).

Un experto en la técnica reconocerá que cuando el compuesto de la fórmula (XV) se hace reaccionar con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo y el grupo amida en el compuesto de la fórmula (XV), tal como LiAlH₄ y similares, en un solvente orgánico el cual sea inerte al agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, a una temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente de reflujo, de manera preferible en aproximadamente de reflujo, entonces el compuesto de la fórmula (XV) se hace reaccionar para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb) en un paso.

El compuesto de la fórmula (XVI), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (XVII), se hace reaccionar con un agente reductor el cual sea capaz de reducir la amida en el compuesto de la fórmula (XVI), tal como LiAlH₄, borano, y similares, en un solvente aprótico el cual sea inerte al

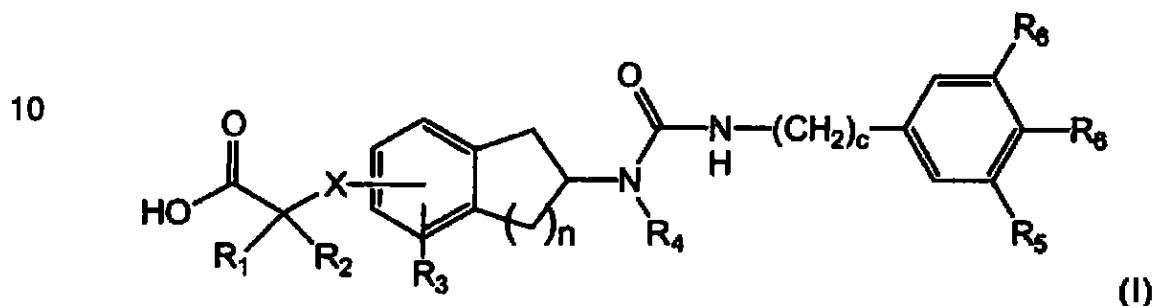
agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII) en donde R_4 es diferente de hidrógeno). En donde el agente reductor es $LiAlH_4$, el(los) compuesto(s) se reduce(n) a una temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente de reflujo, de manera preferible a aproximadamente temperatura ambiente.

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XVII), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (XVI), se hace reaccionar con un agente reductor el cual sea capaz de reducir la amida en el compuesto de la fórmula (XVII) y el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XVII), tal como $LiAlH_4$, borano, y similares, en un solvente aprótico el cual sea inerte al agente reductor, tal como THF, dioxano, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb). En donde el agente reductor es $LiAlH_4$, el(los) compuesto(s) se reduce(n) a una temperatura en el rango desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente de reflujo, de manera preferible a aproximadamente temperatura ambiente.

El compuesto de la fórmula (XIIIb) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, o un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en la presencia de una base orgánica la cual sea inerte al compuesto de la fórmula (X), tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares o en la presencia de una base inorgánica la cual sea inerte al compuesto de la

fórmula (X), tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente aprótico polar tal como THF, dioxano, DMF, acetonitrilo, metanol, etanol, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Lc) (es decir el correspondiente compuesto de la fórmula (L) en donde R_4 se selecciona de (alquileo de cadena recta con C_{2-5}) R_{15} ó (alquileo de C_{2-5} de cadena recta) R_{16}).

La presente invención además está dirigida a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I)

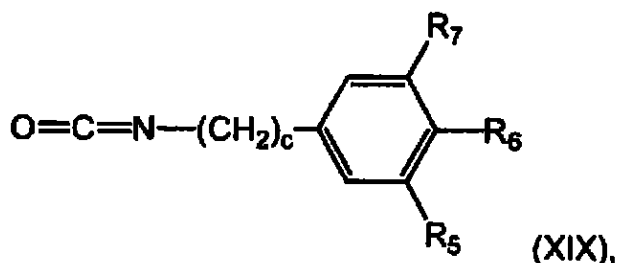


en donde R_1 , R_2 , X , R_3 , n , R_4 , c , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la presente. Los compuestos de la fórmula (I) son útiles como agonistas PPAR alfa, más específicamente como agonistas PPAR alfa selectivos. Los agonistas PPAR alfa son útiles en el tratamiento, prevención, o para inhibir el progreso de una o más de las siguientes condiciones o padecimientos: hiperlipidemia fase I; hiperlipidemia pre-clínica; hiperlipidemia fase II; hipertensión; CAD (padecimiento de las arterias coronarias); padecimientos cardiacos, coronarios; hipertrigliceridemia; para disminuir los niveles de suero de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), IDL, y/o LDL de baja densidad y otras moléculas aterogénicas, o moléculas que provocan complicaciones

ateroscleróticas, reduciendo así las complicaciones cardiovasculares; para elevar los niveles de suero de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); para disminuir los niveles de triglicéridos, LDL, y/o ácidos grasos libres; y/o disminuir el FPG/HbA1c.

- 5 Más específicamente, la composición farmacéutica (I) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (L) adecuadamente sustituido con un isocianato adecuadamente sustituido, un compuesto de la fórmula (XIX)

10



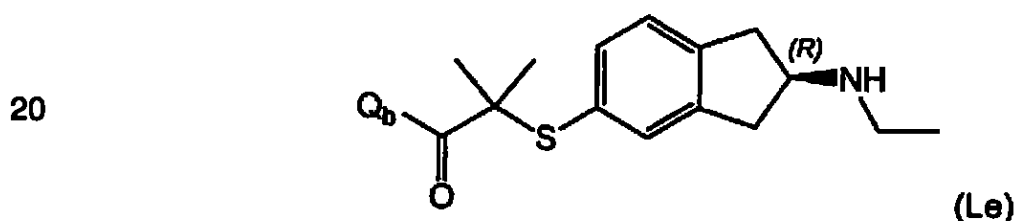
- de acuerdo a métodos conocidos. Un experto en la técnica reconocerá que haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (L) con un isocianato adecuadamente sustituido, un compuesto de la fórmula (XIX) puede ser necesario o deseable proteger los grupos reactivos en el compuesto de la fórmula (L), de acuerdo a métodos conocidos. Por ejemplo, puede ser necesario o deseable proteger el ácido carboxílico o amida en el compuesto de la fórmula (L) cuando Q es OH ó NH₂, respectivamente. Un experto en la técnica reconocerá además que en donde el compuesto de la fórmula (L) Q es OPg², NH ó N(Pg³Pg⁴), el compuesto de la fórmula (L) se hace reaccionar con un isocianato adecuadamente sustituido, un compuesto de la fórmula (XIX), de acuerdo a métodos conocidos, para producir un intermediario el cual
- 15
- 20

se desprotege entonces de acuerdo a métodos conocidos para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (L) en donde X es S, R₁ es metilo, R₂ es metilo, Q es OH u OPg², el -X-C(R₁R₂)-C(O)-Q se enlaza en la posición 5, R₃ es hidrógeno, n es 1 y R₄ es etilo. En otra modalidad de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (L) en donde X es S, R₁ es metilo, R₂ es metilo, Q es OPg², Pg² es t-butilo, el -X-C(R₁R₂)-C(O)-Q se enlaza en la posición 5, R₃ es hidrógeno, n es 1 y R₄ es etilo.

En otra modalidad de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal, éster con C₁₋₆ o amida con C₁₋₆ farmacéuticamente aceptable, en donde X es S, R₁ es metilo, R₂ es metilo, en donde -X-C(R₁R₂)-C(O)-OH se enlaza en la posición 5, R₃ es hidrógeno, n es 1 y R₄ es etilo, c es 0, R₅ es hidrógeno, R₆ es trifluorometoxi y R₇ es hidrógeno.

La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (Le)



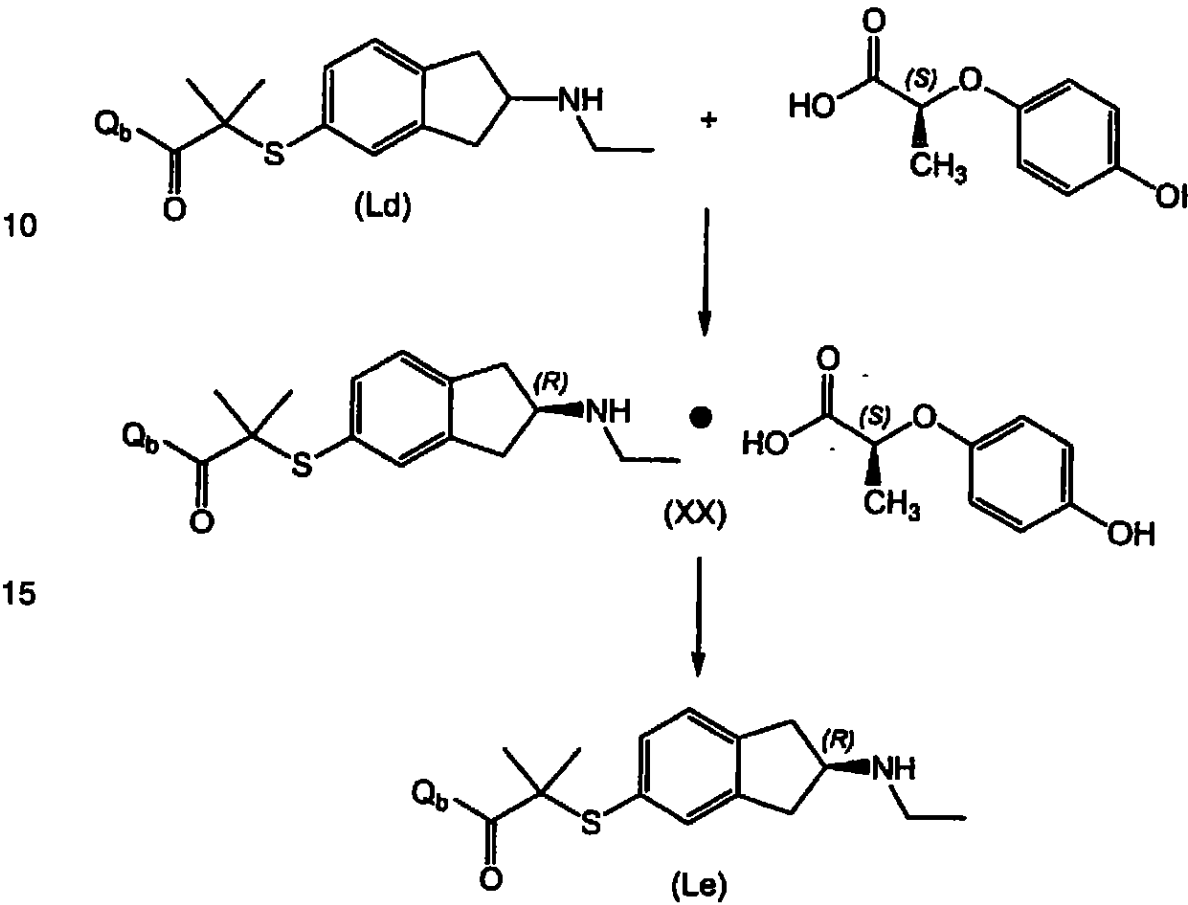
en donde Q_b se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C₁₋₆, en donde el alcoxi de C₁₋₆ no se sustituye con amino. Preferiblemente, Q_b es

alcoxi de C₁₋₆ no sustituido, más preferiblemente, Q_b se selecciona del grupo que consiste de metoxi, etoxi y t-butoxi.

Más específicamente, el compuesto de la fórmula (Le) se puede preparar de conformidad con el procedimiento esbozado en el Esquema 5.

5

ESQUEMA 5



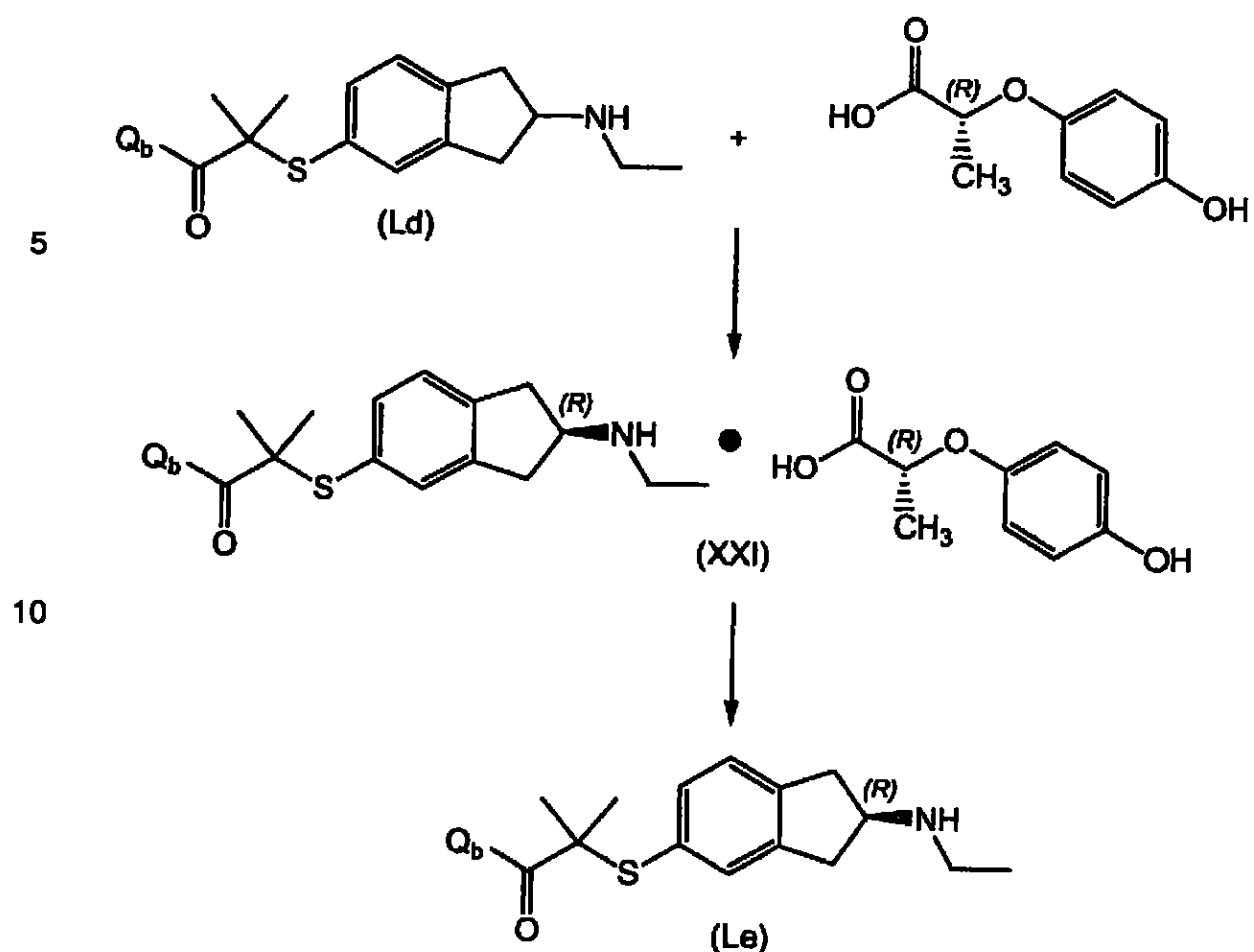
De acuerdo con esto, un compuesto de la fórmula (Ld) se hace reaccionar ácido (S)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en un alcohol tal como metanol, etanol, y similares, preferiblemente etanol; o en acetona, a una temperatura en el rango desde aproximadamente 35°C hasta

aproximadamente 0°C, para producir la correspondiente sal (R,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XX).

La sal (R,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XX), se hace reaccionar con una base inorgánica tal como NaOH, KOH, Na₂CO₃,
5 K₂CO₃, y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Le).

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (Le) se prepara con un exceso enantiomérico en el rango desde aproximadamente 70% ee hasta aproximadamente 90% ee. Un experto en la técnica reconocerá que en donde
10 se desee un % ee mayor, la sal diastereomérica del compuesto de la fórmula (Le), puede volver a hacerse además en forma de lechada en o re-cristalizarse de un solvente orgánico tal como metanol, etanol, acetona, y similares.

El compuesto de la fórmula (Le) alternativamente se pueden preparar
15 de conformidad con el procedimiento esbozado en el Esquema 6.

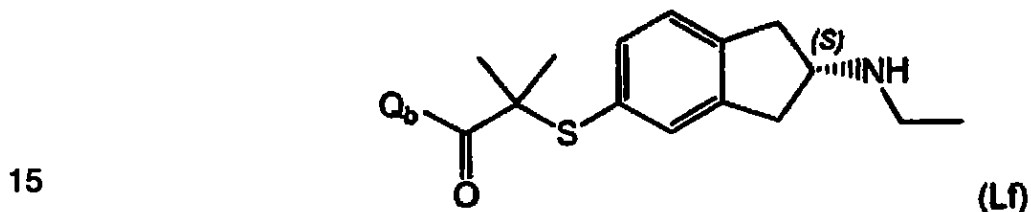
ESQUEMA 6

De acuerdo con esto, un compuesto de la fórmula (Ld) se hace reaccionar con ácido (R)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en acetona, a una temperatura mayor de aproximadamente 35°C, de manera preferible a una temperatura mayor de aproximadamente 45°C; ó en THF a aproximadamente temperatura ambiente; para producir la correspondiente sal (R,R)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXI).

La sal (R,R)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXI), se hace reaccionar con una base inorgánica tal como NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Le).

- 5 Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (Le) se prepara con un exceso enantiomérico en el rango desde aproximadamente 70% ee hasta aproximadamente 90% ee. Un experto en la técnica reconocerá que en donde se desee un % ee mayor, la sal diastereomérica del compuesto de la fórmula (Le) puede volver a hacerse además en forma de lechada en o re-cristalizarse
- 10 de un solvente orgánico tal como metanol, etanol, acetona, y similares.

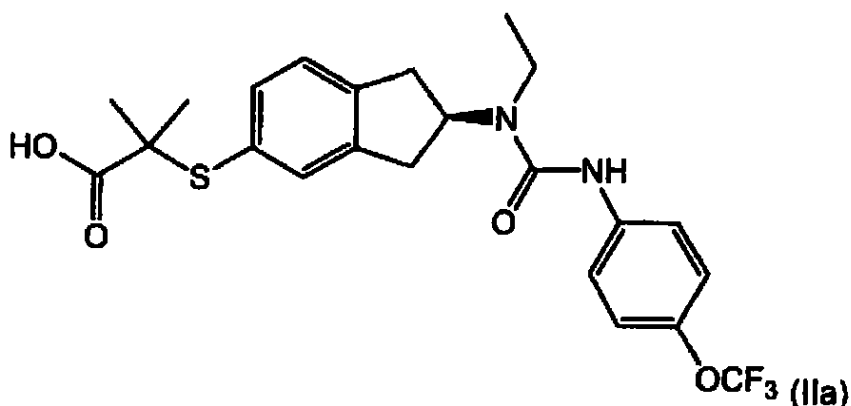
Un experto en la técnica reconocerá además que el enantiómero S del compuesto de la fórmula (Ld), un compuesto de la fórmula (Lf)



- se puede preparar de manera similar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (R)-2-(4-hidroxi)propiónico, en un alcohol tal como metanol, etanol, y similares, preferiblemente etanol; o en acetona, a una temperatura en el rango desde aproximadamente 35°C hasta
- 20 aproximadamente 0°C; para producir la correspondiente sal (S,R)-diastereomérica la cual se hace reaccionar con una base inorgánica tal como NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Lf).

Alternativamente, el enantiómero S del compuesto de la fórmula (Ld) (es decir el compuesto de la fórmula (Lf) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (S)-2-(4-hidroxi)propiónico, en acetona, a una temperatura mayor de aproximadamente 35°C, de manera preferible a una temperatura mayor de aproximadamente 45°C; ó en THF a aproximadamente temperatura ambiente; para producir la correspondiente sal (S,S)-diastereomérica la cual se hace reaccionar entonces con una base inorgánica tal como NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Lf).

La presente invención está dirigida además a nueva sal cristalina del compuesto de la fórmula (IIa)



más específicamente una sal de N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina) del compuesto de la fórmula (IIa). En una modalidad de la presente invención es una sal de N,N'-dibenciletilendiamina cristalina del compuesto de la fórmula (IIa) en donde la relación del compuesto de la fórmula (IIa) con respecto a la N,N'-dibenciletilendiamina, es de 1:1.

La sal de benzatina, cristalina, del compuesto de la fórmula (IIa) puede caracterizarse por los picos mayores de sus picos de difracción con rayos X, como se listan en el Cuadro 1, más abajo. El patrón de difracción con rayos X, se midió como sigue. La sal de benzatina cristalina del compuesto de la fórmula (IIa) se carga de nuevo en un soporte de rayos X, convencional. Utilizando un detector X-Celerator, la muestra se explora de 3 a 35 °2θ en un tamaño de paso de 0.0165 °2θ y un tiempo por paso de 10.16 segundos. La velocidad efectiva de exploración fue de 0.2067°/s. Se emplearon ajustes de voltaje y corriente en el instrumento de 45 kV y 40 mA.

10

CUADRO 1

XRD – Compuesto de la fórmula (IIa) Sal de Benzatina

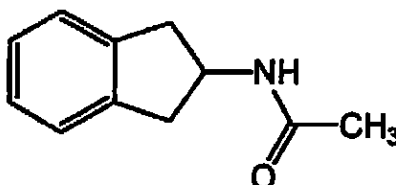
	Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad relativa [%]
	6.3894	13.8336	17.39
15	8.0423	10.9938	13.38
	12.157	7.2803	19.22
	16.012	5.5354	15.74
	17.929	4.9475	20.77
	18.048	4.9151	14.20
20	19.038	4.6618	100.00
	19.2656	4.6072	26.28
	20.325	4.3694	10.65
	21.943	4.0508	16.85
	22.190	4.0063	18.63
	22.330	3.9815	12.37

La presente invención está dirigida además a un procedimiento para la preparación de la sal de benzatina del compuesto de la fórmula (IIa). Más particularmente, el compuesto de la fórmula (IIa) se hace reaccionar con N,N'-dibenciletilendiamina, en un solvente aprótico tal como acetato de isopropilo, acetato de etilo, MTBE, y similares, preferiblemente en acetato de isopropilo, preferiblemente, a una temperatura menor de aproximadamente 5°C, de manera preferible, a una temperatura en el rango desde aproximadamente 5°C hasta aproximadamente -5°C, para producir la correspondiente sal de N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina) del compuesto de la fórmula (IIa).

Los siguientes Ejemplos se establecen para ayudar en el entendimiento de la invención, y no se pretende ni se debe interpretar que limitan de manera alguna la invención establecida en las reivindicaciones que siguen después de esto.

EJEMPLO 1

N-Indan-2-il-acetamida



A una mezcla enfriada de 2-aminoindano (1.2 moles, 160.00 g) en acetato de etilo (1019 ml) a aproximadamente 5-7°C, se agregó una solución de Na₂CO₃ (2.4 moles, 254.65 g) en agua (1528 ml) durante la agitación, seguido por la adición de una solución de cloruro de acetilo (1.32 moles,

109.19 g) lentamente durante 2 horas. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 10°C ajustando la relación de adición. Durante la adición, se formó una suspensión. Después de la adición de cloruro de acetilo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado sólido se recolectó mediante filtración al vacío y la torta de masa filtrada se lavó con agua (200 ml), EtOAc (200 ml), y se secó al aire durante 48 horas. La primera cosecha del producto se obtuvo como un sólido cristalino, blanco.

El filtrado se colocó en un embudo de decantación y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó una vez con agua (500 ml) y una vez con salmuera (500 ml). La capa de acetato de etilo se evaporó *in vacuo* hasta la mitad de su volumen original y luego se diluyó con heptano (1000 ml) durante la agitación para producir una suspensión de color blanco. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío y se lavó dos veces con porciones de heptano (300 ml). La segunda cosecha del producto se obtuvo como un sólido cristalino, blanco.

p.f. 127-129°C.

^1H RMN(300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (m, 4H), 6.99 (br d, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 16.1, 7.3 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 16.0, 5.1 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H).

^{13}C RMN(300 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 141.4, 127.01, 125.1, 51.0, 41.2, 23.5.

EM (ESI): m/z 176.2 (MH^+).

Análisis Elemental para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$:

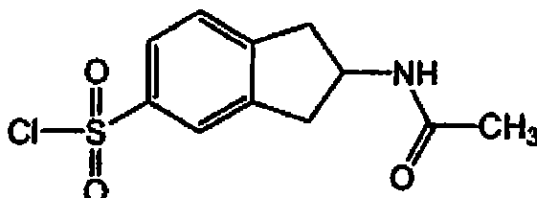
Calculado: C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99

Encontrado: C, 75.13; H, 7.73; N, 7.96.

EJEMPLO 2

5

Cloruro de 2-acetilamino-indan-5-sulfonilo



A un matraz de reacción de vidrio, de 3 cuellos, de 2 L, equipado con
10 agitador, condensador, termopar, embudo de adición de 500 ml y entrada para
nitrógeno, se agregó N-acetil-2-aminoindano (0.96 moles, 167.70 g) y
acetonitrilo (490 ml). La mezcla de reacción se agitó y enfrió en un baño de
agua helada a aproximadamente 3-5°C y se agregó lentamente ClSO₃H (3.83
moles, 440 g). El primer 30% del reactivo se agregó durante 30 minutos al
15 mismo tiempo que se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de
15°C. El baño de agua helada se removió entonces y la mezcla de reacción se
calentó a temperatura ambiente. El 70% restante del reactivo se agregó
durante 30 minutos y la temperatura de la solución de reacción se elevó a
80°C al final de la adición. La solución de reacción de color amarillo se agitó a
20 50°C por aproximadamente 20 horas. La solución de reacción se enfrió a 30°C
y se vertió lentamente en una mezcla vigorosamente agitada de hielo (1620
g), agua (945 ml), y acetonitrilo (135 ml) en un baño de agua helada durante
aproximadamente 10-15 minutos. La temperatura de la mezcla de templado

descendió de 5°C a -6°C. Un precipitado sólido, de color blanco, y la mezcla se agitaron a aproximadamente 0-5°C durante 30 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío y se convirtió en una lechada 4 veces con una mezcla enfriada de agua (4 x 300 ml). El pH de la última lechada fue de alrededor de 2-3. El sólido se convirtió en una lechada entonces con acetona enfriada (300 ml) (5-7°C), se recolectó mediante filtración, y finalmente se enjuagó con acetona enfriada (200 ml). El producto sólido se secó al aire durante 4 horas, seguido por secado en un horno de vacío a temperatura ambiente durante 48 horas. El producto se obtuvo como un sólido blanco.

p.f. 158-160°C

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.45 (br m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.77 (dd, $J = 16.2, 5.7$ Hz, 2H), 1.85 (s, 3H).

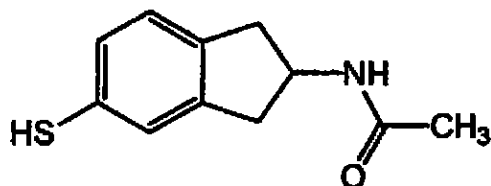
^{13}C RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 169.6, 145.3, 142.3, 140.9, 123.9, 123.7, 121.6, 50.2, 38.6, 38.4, 22.2.

EM (ESI): m/z 274.0 (MH^+)

Análisis Elemental para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 47.95; H, 4.47; Cl, 12.87; N, 5.09; S, 11.64; KF, 0.66%

Encontrado: C, 47.61; H, 4.49; Cl, 12.50; N, 5.13; S, 11.50; KF, 0.67%.

EJEMPLO 3**N-(5-Mercapto-indan-2-il)-acetamida**

5

Una suspensión de zinc (22.94 g, 0.35 moles) y cloruro de 2-acetilamino-inda-5-sulfonilo (93% en peso) (29.45 g, 0.10 moles) en acetonitrilo (200 ml) en un matraz de fondo redondo, de cuatro cuellos, de 1 Litro, equipado con un condensador, un termómetro, un embudo de adición, y

10 un agitador mecánico, se calentó a aproximadamente 50-60°C. La fuente de calentamiento se removió y a la suspensión caliente se agregó HCl concentrado (59.20 g, 0.60 moles) lentamente durante 1 hora. La relación de adición se ajustó para mantener la temperatura de reacción entre aproximadamente 70-75°C. Se observó una evolución moderada de gas (H₂)

15 durante toda la adición de HCl. La reacción se enfrió entonces a aproximadamente 30-36°C durante 30 minutos durante la agitación. La mezcla de reacción se filtró en un matraz de fondo redondo, de un cuello, de 500 mL, a través de un embudo de vidrio poroso para remover el residuo de Zn. El matraz de reacción se enjuagó con EtOAc (25 ml). La mezcla se concentró en

20 un roto-evaporador bajo presión reducida a una temperatura de baño de aproximadamente 45-50°C, para remover la mayoría de los solventes orgánicos. La solución acuosa, concentrada, se mezcló con EtOAc (150 ml), seguido por la adición de H₂O (75 ml). Después de agitar por 15 minutos, las

capas se separaron. La capa orgánica se lavó cuatro veces con H₂O (3 x 75 ml). Después de la separación de las capas, la capa orgánica se concentró en un roto-evaporador a 60°C a un 1/4 de su volumen original (aproximadamente 40 ml). La mayoría del sólido blanco, precipitado, se disolvió mediante calentamiento a reflujo. La mezcla se diluyó entonces con MTBE (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con MTBE (20 ml), se secó bajo nitrógeno durante 4 horas, luego en un horno de vacío a aproximadamente 40-45°C durante 24 h. El producto se obtuvo como un sólido blanquecino.

p.f. 128-129.5°C

¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 8.12 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (br s, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.79 (s, 3H).

¹³C RMN(300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 168.9, 142.4, 138.2, 129.2, 126.6, 125.0, 124.8, 49.9, 38.9, 38.5, 22.5.

EM (ESI): *m/z* 208.2 (MH⁺)

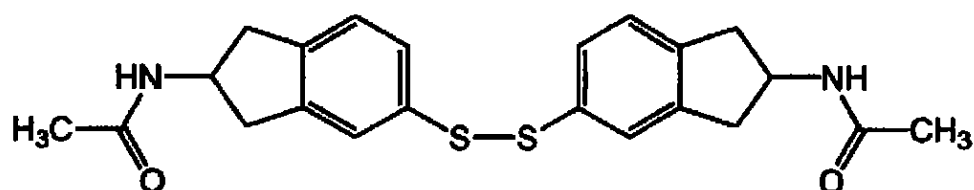
Análisis Elemental para C₁₁H₁₃NOS:

Calculado: C, 63.73; H, 6.32; N, 6.76; S, 15.47

Encontrado: C, 63.48; H, 6.50; N, 6.64; S, 15.56.

EJEMPLO 4

N-[5-(2-Acetilamino-indan-5-ildisulfanil)-indan-2-il]-acetamida



A una suspensión de zinc (28.60 g, 0.44 moles) y cloruro de 2-acetilamino-indan-5-sulfonilo (40.00 g, 0.146 moles) en acetonitrilo (400 ml) en un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición, y un termómetro, se agregó una solución de diclorodimetilsilano (44.2 mL, 0.365 moles) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La temperatura de reacción se incrementó a 66°C durante la adición. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se formaron algunos sólidos.

Se agregó THF (100 ml) para disolver la suspensión y el exceso de Zn se removió mediante decantación y se enjuagó con THF (20 ml). La solución de ACN/THF crudo se extrajo con heptano (3 x 300 ml) para remover los subproductos de silano. La capa de ACN/THF se concentró y re-disolvió en EtOAc (300 ml) y H₂O (150 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), y luego se concentró hasta la mitad de su volumen original. La solución se diluyó con tolueno (200 ml) y se concentró de nuevo para remover todo el EtOAc. La suspensión en tolueno se calentó a 90°C durante 15 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El producto sólido se recolectó mediante filtración al vacío, se enjuagó con tolueno (20

ml), se secó al aire durante 2 horas, y se secó además en un horno de vacío a 60°C durante 2 días. El producto se obtuvo como un sólido blanquecino.

p.f. 165-168°C (ablandado a 137°C)

^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.42 (br m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 16.2, 5.3 Hz, 4H), 1.78 (s, 6H).

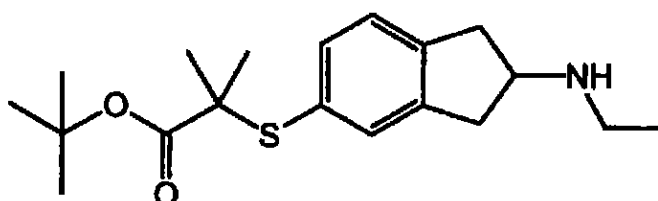
^{13}C RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 168.8, 142.9, 141.4, 133.7, 126.1, 125.3, 124.0, 49.9, 38.9, 38.6, 22.5.

EM (ESI): m/z 413.1 (MH^+).

10

EJEMPLO 5

2-(2-Etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de terc-butilo



15

La *N*-(5-mercapto-indan-2-il)-acetamida (330.0 g, 1.59 moles) se disolvió en THF caliente (1.65 L) a 50°C. La solución se agregó entonces lentamente a solución de LAH (1 M en THF) (2.385 L, 2.385 moles) a aproximadamente 60-66°C durante 25 minutos para permitir un reflujo suave y una evolución lenta de gas. Después de la adición, la suspensión de color amarillo claro se agitó bajo reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió a aproximadamente 5-7°C en un baño de agua helada. La reacción se apagó mediante la lenta adición de metanol (203.7 g, 6.36 moles) bajo una atmósfera

20

de nitrógeno y la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 25°C ajustando la relación de adición. Después del apagado, la suspensión de color verde, resultante, se enfrió a 5-7°C y se trató con 2-bromo-2-metilpropionato de *terc*-butilo (354.7 g, 1.59 moles). La mezcla resultante se calentó a

5 temperatura ambiente durante la agitación y luego se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató mediante la lenta adición de H₂O (90.6 ml) y 15% de NaOH acuoso (90.6 ml) secuencialmente. El sólido granular, resultante, se removi6 mediante filtraci6n al vaci6 a trav6s de un embudo de vidrio poroso, esmerilado, de 3 L, forrado

10 con materias filtrantes de Celite. La torta de masa filtrada se enjuaga dos veces con THF (2 x 500 ml). El filtrado combinado se concentr6 *in vacuo* para remover aproximadamente 70-80% de THF. La torta de masa filtrada se suspendi6 en EtOAc (2 L) y se agit6 durante 30 minutos. La suspensi6n se filtr6 a trav6s de un embudo de vidrio poroso esmerilado, de 3 L. El filtrado se

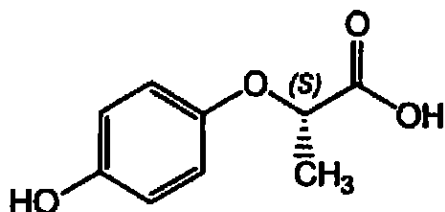
15 combin6 con la soluci6n de THF concentrado, crudo, obtenido anteriormente. La capa org6nica combinada se lav6 con H₂O (2 L). Despu6s de la separaci6n de las capas, la capa org6nica se concentr6 *in vacuo* a 50°C para remover la mayori6 de la materia vol6til. La soluci6n concentrada se diluy6 con etanol anhidro (800 ml) y se re-concentr6 para producir un aceite de color p6rpura. El

20 producto crudo se utiliz6 para el siguiente paso sin purificaci6n adicional.

EM (ESI): *m/z* 336.1 (MH⁺).

EJEMPLO 6**Ácido (S)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico**

5



Al ácido (R)-2-cloropropiónico (200 g, 1.81 moles) se agregó una solución de NaOH al 50% (147.4 g, 1.84 moles) en agua (520 ml) con la temperatura interna por debajo de 25°C. En otro matraz, se mezcló agua (800 ml) e hidroquinona (811.8 g, 7.38 moles). A la mezcla de agua/hidroquinona se agregó NaOH al 50% (1179.6 g, 14.71 moles), luego la solución de sal de (R)-2-cloropropionato de sodio, anterior, se agregó a la mezcla, manteniendo la temperatura interna por debajo de 55°C. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 55-60°C durante unas 2 h adicionales.

15 La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 5°C. A la mezcla de reacción se agregó HCl concentrado (1090 mL, 13.28 moles) al mismo tiempo que se mantenía la temperatura a aproximadamente 15-30°C para ajustar el pH a aproximadamente 4.3. El exceso de hidroquinona sólida se removió mediante extracción con metil-isobutil-cetona tres veces (1200 mL, 200 ml x 2). La capa acuosa, resultante, se acidificó además a pH de 1 con HCl concentrado (140 mL, 1.7 moles). La mayor parte del ácido (S)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico se hizo sólido en este punto. El ácido (S)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico se extrajo entonces en acetato de isopropilo (800 ml

y 400 ml). Se agregó agua (325 ml) a la solución de acetato de isopropilo y el acetato de isopropilo se removió azeotrópicamente. La solución acuosa se ajustó a pH de aproximadamente 2.2 con NaOH al 50%, luego se enfrió lentamente hasta 20°C. El sólido crudo se recolectó mediante filtración al vacío y la torta de masa filtrada se lavó con una pequeña cantidad de agua. El sólido crudo se recrystalizó de agua (230 ml) para producir el compuesto del título como un sólido granular, de color blanco, de 100% ee.

p.f. 139-140°C

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -38.5$ (c 1.0, MeOH)

10 MS: m/z (ESI-): 181.12 (M-H)⁻, m/z (ESI+): 204.96 (M+Na)⁺

¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 12.85 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 6.68 (m, 4H), 4.62 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C RMN(300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 173.8, 151.9, 150.6, 116.4, 116.0, 72.7, 18.7,

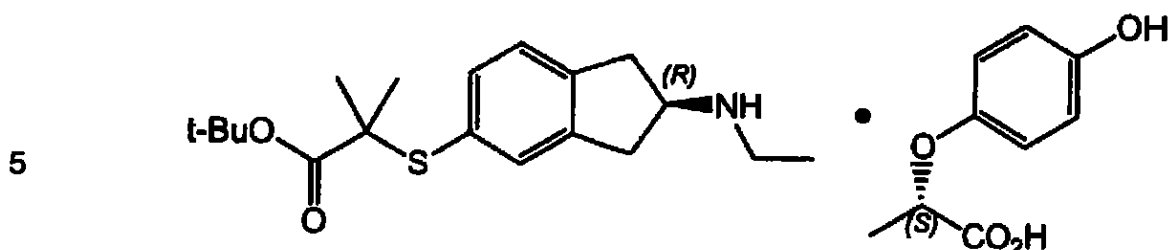
15 FTIR (KBr): 3211 (br.), 1716, 1516, 1454, 1416, 1377, 1330, 1263, 1233, 1176, 1136, 1098, 1045, 946, 918, 861, 826, 766, 712, 697, 638, 563, 508 cm⁻¹.

Análisis Elemental para C₉H₁₀O₄:

Calculado: C: 59.34; H: 5.93

20 Encontrado: C: 59.24 H: 5.83.

EJEMPLO 7

2-(2-Etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de (R)-terc-butilo,**Sal del ácido (S)-(-)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico**

Una solución de ácido (S)-(-)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico (46.7 g) en EtOH al 95%, se calentó a aproximadamente 30-35°C. A la solución se agregó una solución del aceite crudo, de color púrpura oscuro, preparado en el

10 Ejemplo 5 anterior (94.5 g, 0.25 moles, 89% puro) en EtOH al 95% (227 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó y se enfrió hasta 0°C a una relación menor de 5°C por hora. La suspensión se agitó entonces a 0°C durante 2 horas, el sólido se recolectó mediante filtración al vacío.

El sólido crudo con 86% ee se disolvió en etanol al 95% (165 ml) a

15 60°C. La solución se enfrió lentamente a 20°C y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío para producir el producto como un sólido granular, de color blanco, con 99.5% ee.

p.f. 145.6-147.0°C

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -22.8$ (c 1.0, MeOH).

20 ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (m, 4H), 6.62 (m, 4H), 4.35 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.74 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 6.7$ Hz, 16.3 Hz, 2H), 2.76 (q, $J =$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 175.8, 172.4, 151.5, 151.2, 142.3, 141.3, 135.5, 132.9, 129.4, 125.0, 115.9, 115.7, 80.7, 74.8, 57.4, 51.2, 41.0, 36.4, 27.8, 26.1, 19.3, 12.3.

FTIR (KBr): 2980, 2934, 1717, 1629, 1576, 1510, 1458, 1405, 1368, 1279, 1257, 1230, 1148, 1121, 1101, 1044, 848, 830, 801, 758, 679, 643, 525 cm^{-1} .

Análisis Elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{S}\cdot 0.43 \text{ EtOH}$:

Calculado: C: 64.19, H: 7.66, N: 2.13, S, 5.49

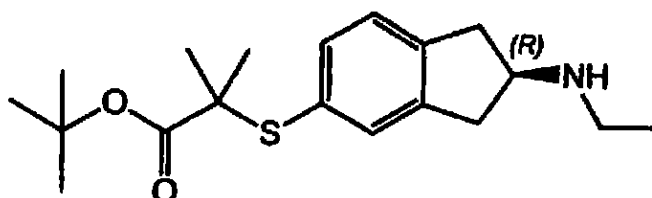
Encontrado: C: 64.12, H: 7.87, N: 2.18, S: 5.89.

10

EJEMPLO 8

2-(2-Etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de (R)-(-)-terc-butilo

15



20

La sal diastereomérica preparada en el Ejemplo 7 anterior (357 g, 0.63 moles) se cargó en una mezcla de acetato de isopropilo (2L) y 50% de NaOH (102 g, 1.28 moles) en agua (0.8 L). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después de la remoción de la capa acuosa del fondo, la capa de acetato de isopropilo se lavó con agua 3 veces hasta que el pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 7. La solución orgánica se concentró a 60°C para remover aproximadamente 3/4 del acetato de isopropilo. Se agrega 1 L del acetato de isopropilo fresco y la cantidad del agua residual en

la solución, se analizó mediante KF. La solución se utilizó para el siguiente paso directamente.

Se obtuvo una muestra analítica como un aceite claro mediante la simple concentración de una pequeña cantidad de la solución cruda.

5 Rotación óptica: $[\alpha]^{20}_D = -17.1$ (c 1.0, MeOH).

EM (APCI): m/z 336.3 (MH^+).

^1H RMN(300 MHz, DMSO- d^6) δ 7.26 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.50 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.04 (dt, $J = 16$ Hz, 6.3 Hz, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.34 (s, 6H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

10 ^{13}C RMN(300 MHz, DMSO- d^6) δ 172.0, 143.8, 142.8, 134.5, 132.6, 128.2, 124.6, 80.2, 59.2, 50.7, 41.7, 39.3, 27.4, 25.7, 15.2.

FTIR (ReactIR, nítido): 2971, 2933, 2338, 1721, 1474, 1461, 1385, 1366, 1343, 1275, 1256, 1146, 1121, 1036, 1009, 942, 847, 820, 752, 706 cm^{-1} .

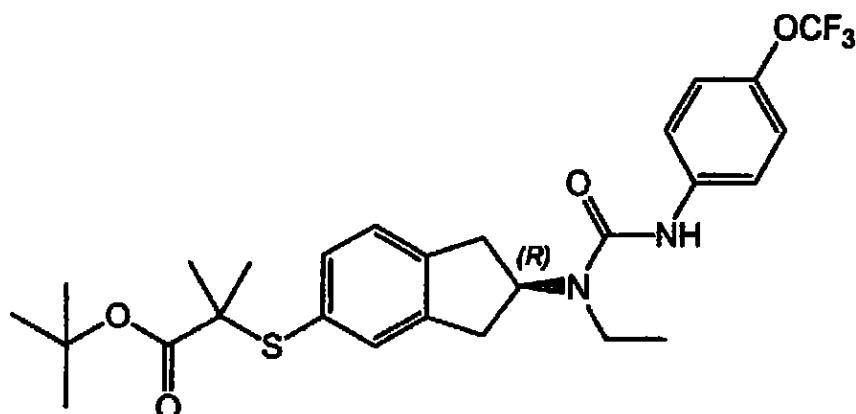
15 Análisis Elemental para $C_{19}H_{29}NO_2S$:

Calculado: C, 68.02; H, 8.71; N, 4.17; S, 9.56

Encontrado: C, 67.94, H, 8.93, N, 4.09, S, 9.54.

EJEMPLO 9**2-{2-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metil-propionato de (R)-(+)-terc-butilo**

5



10 A una solución de 2-(2-etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de *terc*-butilo (182 g, 0.544 moles) se agregó isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo (115 g, 0.556 moles) y la temperatura de reacción se mantuvo a aproximadamente 15-20°C. Después de la adición, la solución clara se agitó durante 15 minutos a aproximadamente 15-20°C. La solución se

15 utilizó para el siguiente paso directamente.

Se obtuvo una muestra analítica como un sólido de color blanco mediante la simple concentración de una pequeña cantidad de la solución cruda.

p.f. 95.4-97.8°C.

20 Rotación óptica: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +3.4$ (c 1.0, MeOH).

EM (APCI): m/z 280.2 (30%), 306.2 (100%), 437.3 (50%), 483.1 (20%).

¹H RMN(300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 8.48 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.27 (m, 5H), 4.91 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.37 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.08 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 1.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C RMN(300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 15 5, 26 1, 27.8, 36 6, 38.4, 51 2, 56.8, 80.7, 120.6 (q, *J* = 225 Hz, OCF₃), 121.4, 121.5, 124 9, 129.1, 132.8, 135.3, 140.2, 142.3, 143.0, 143.3, 154.9, 172.5,

FTIR (KBr): 3297, 2974, 2933, 1724, 1636, 1605, 1511, 1419, 1369, 1270, 1229, 1198, 1148, 1122, 845, 817, 756, 561 cm⁻¹.

Análisis Elemental para C₂₇H₃₃F₃N₂O₄S:

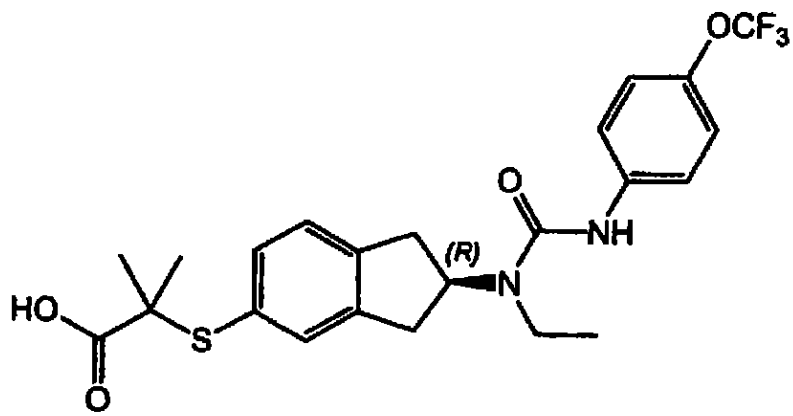
10 Calculado: C, 60.21; H, 6.18; N, 5.20; F, 10.58; S, 5.95
 Encontrado: C, 59.87; H, 6.22; N, 5.08; F, 10.86; S, 5.94.

EJEMPLO 10

Ácido (R)-(+)-2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

15

20



A una solución de 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metil-propionato de *terc*-butilo (288 g, 0.534 moles) se agregó

una solución de ácido sulfúrico (535 g, 5.43 moles) en acetato de isopropilo (0.7 L) al mismo tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a aproximadamente 15-20°C. La solución clara se agitó a 15°C durante 1 hora después de la adición. A la mezcla de reacción se agregó agua enfriada (0.94 L). Después de la remoción de la capa acuosa, acídica, la capa de acetato de isopropilo se lavó hasta que el pH de la capa acuosa llegó a 3. La solución se utilizó en el siguiente paso sin aislamiento.

Se obtuvo una muestra analítica como una espuma de color blanco mediante la simple concentración de una pequeña cantidad de la solución cruda.

p.f. 57°C.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = +7.7$ (c 1.0, MeOH).

EM (APCI): m/z 483.1 (MH^+).

^1H RMN(300 MHz, DMSO- d^6) δ 12.43 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 9.5$, 2H), 7.27 (m, 5H), 4.91 (p, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C RMN(300 MHz, DMSO- d^6) δ 175.2, 154.9, 143.2, 143.0, 142.3, 140.2, 135.1, 132.6, 129.4, 125.0, 121.5, 121.3, 120.6 (q, $J = 255$ Hz, OCF_3), 56.8, 51.0, 38.4, 36.5, 26.0, 15.5.

FTIR (KBr): 3395, 2977, 2935, 1703, 1641, 1511, 1420, 1265, 1200, 1161, 1016, 841, 815, 755 cm^{-1} .

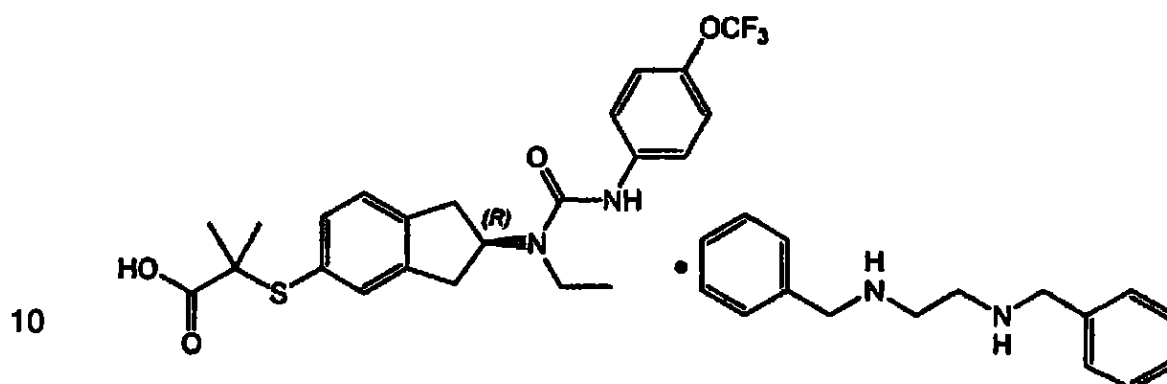
Análisis Elemental para $C_{23}H_{25}F_3N_2O_4S$:

Calculado: C, 57.25; H, 5.22; N, 5.81; F, 11.81; S, 6.65.

Encontrado: C, 57.00; H, 5.47; N, 5.41; F, 11.75; S, 6.23.

EJEMPLO 11

Ácido (R)-(+)-2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico, sal de N,N'-dibenciletilendiamina



Preparación de las simientes:

Se agregó N,N'-dibenciletilendiamina (0.26 g, 1.08 moles) a solución de metil-éter de t-butilo de ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico (0.52 g, 1.08 mmoles). Se agregó iPrOAc a la solución turbia, resultante. La solución se mantuvo en el refrigerador toda la noche (~20 horas). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. La medición del análisis de ¹H RMNy el punto de fusión de los sólidos aislados, confirmó la formación de la sal con una relación molar de 1:1 de ácido y N,N'-dibenciletilendiamina.

Preparación de la Sal:

Una solución de ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metil-propiónico (218.51 g, 0.453 moles) en acetato de isopropilo (859 ml), se enfrió en aproximadamente -5 a 0°C y la *N,N*-dibenciletilendiamina (112 g, 0.453 moles) se agregó durante 1 hora. La temperatura de reacción interna se mantuvo bajo 0°C. Se agregó heptano (513 ml) a la solución hasta que la solución se volvió turbia. Las simientes se agregaron durante la agitación. La mezcla turbia cambió a una suspensión uniforme dentro de una hora. Se agregó entonces heptano adicional (60 ml). Después agitarse durante 1 h, se agregó más heptano (180 ml). La suspensión se agitó toda la noche (18 horas) a 0°C.

El sólido se filtró y enjuagó con una mezcla enfriada de iPrOAc/heptano (1/2, 90 ml). El sólido se secó al aire a temperatura ambiente durante la noche para producir un sólido con 99.1% ee.

p.f. 99-102°C.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = +7.7$ (c 1.0, MeOH).

EM (APCI): m/z 483.8 (MH^+).

^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.28 (m, 15H), 6.99 (br s, 3H), 4.91 (p, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.37 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.77 (s, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 176.6, 154.9, 142.9, 142.1, 141.9, 140.3, 138.8, 134.7, 132.2, 131.3, 128.8, 128.5, 127.4, 124.7, 121.4, 121.4,

120.2 (q, $J = 255$ Hz, OCF_3), 56.8, 52.9, 52.2, 46.7, 38.3, 36.5, 36.4, 27.3, 15.5.

FTIR (KBr): 3310 (amplio), 2972, 2849, 1638, 1606, 1539, 1510, 1458, 1418, 1389, 1351, 1264, 1244, 1199, 1162, 842, 816, 748, 698.81, 668 cm^{-1} .

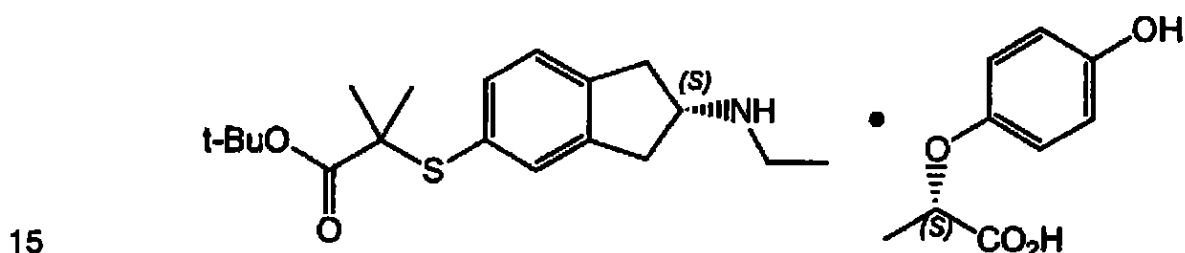
5 **Análisis Elemental para $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$:**

Calculado: C 64.80; H 6.27; N, 7.75; F 7.88; S, 4.44

Encontrado: C, 64.65; H, 6.35; N, 7.61; F, 8.12, S, 4.51.

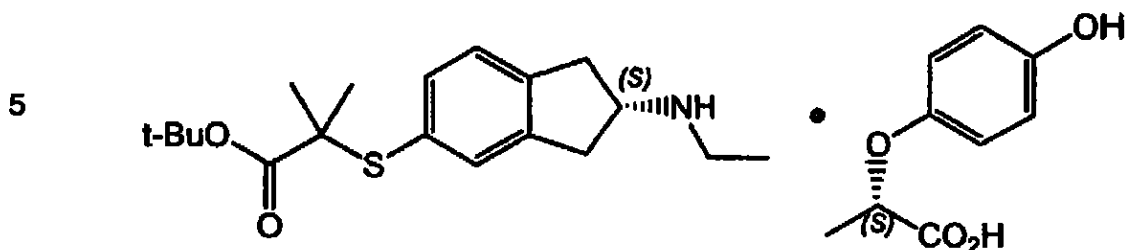
EJEMPLO 12

10 **2-(2-Etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de (S)-(+)-*terc*-butilo,**
sal del ácido (S)-(-)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico



El 2-(2-etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de *terc*-butilo racémico (0.30 mmoles) y el ácido (S)-(-)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico (0.30 mmoles) se mezclaron en THF (2 ml) y se calentaron a 50°C a una solución clara. La mezcla de reacción se enfrió entonces a la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El sólido cristalino, blanco, se precipitó y determinó que es la sal diastereomérica, enriquecida, 2-(2-etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de (S)-(+)-*terc*-butilo y ácido (S)-(-)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico a 48% ee mediante HPLC quiral.

20

EJEMPLO 13**2-(2-Etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de (S)-(+)-*tert*-butilo,**
sal del ácido (S)-(-)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico

El 2-(2-etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de *tert*-butilo
racémico (17 g, 51 mmoles) y el ácido (S)-(-)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico (4.6
10 g, 25 mmoles) se disolvieron en acetona (55 ml), cada uno por separado. Las
soluciones se mezclaron entonces y agitaron a temperatura ambiente durante
la noche. La suspensión espesa, resultante, se calentó a 55°C durante 6 h,
40°C durante 18 h, luego se calentó a 50°C y se filtró para producir un sólido
el cual se determinó que se enriquece con la sal diastereomérica 2-(2-
15 etilamino-indan-5-ilsulfanil)-2-metil-propionato de (S)-(+)-*tert*-butilo y (S)-(-)-2-
(4-hidroxifenoxi)propiónico a 22% ee. La sal enriquecida se re-cristalizó a
partir de la acetona dos veces, para producir la sal del compuesto del título sal
(S,S) en 94% ee.

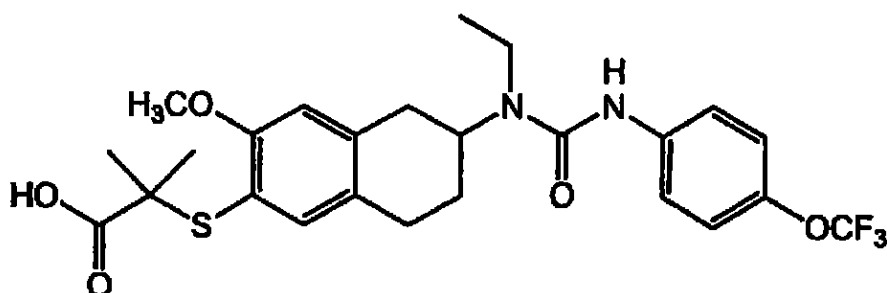
¹H RMN para 94% ee de la muestra (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 7.26 (m,
20 3H), 6.62 (m, 4H), 4.35 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.74 (p, *J* = 7.2 Hz,
1H), 2.87 (dd, *J* = 6.7 Hz, 16.3 Hz, 2H), 2.76 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1
.35 (s, 6H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

El m.p. para 80% ee de la muestra se aísla después de la primera recristalización que se describe anteriormente: 157-159°C (DSC).

EJEMPLO 14

5 Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftal-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

10



PASO A. 7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina

A una solución de 7-metoxi-2-tetralona (12.4 g; 70.7 mmoles) disuelto en MeOH (350 ml), se agregó acetato de amonio (82 g; 1.06 moles) y la
 15 reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. A la reacción se agregó entonces cianoborohidruro de sodio (21.5 g; 353 moles) y la reacción se sometió a reflujo durante 1 h. Durante la terminación de la reacción, la reacción se enfrió y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se agregó NaOH 1N para apagar la reacción. La fase
 20 acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida para producir 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina como un aceite oscuro.

MS, *m/z*: 178 (M+1) C₁₁H₁₅NO

PASO B. N-(7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida

A una suspensión agitada de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (2.54 g; 14.3 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agregó DIEA (3.4 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C . Se agregó gota a gota cloruro de acetilo de (1.22 mL; 17.1 mmoles) a 0°C y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, luego se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para producir un sólido crudo. La purificación mediante cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con hexanos-EtOAc produjo N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida como un sólido blanco.

MS, m/z : 220 ($M+1$) $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$.

PASO C. Cloruro de 6-acetilamino-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonilo

Al ácido clorosulfónico (15 ml), enfriado a -10°C se agregó N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida (1.44 g; 6.6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 15 min. y se apagó cuidadosamente vertiéndola sobre agua helada. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3X), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para producir el cloruro de 6-acetilamino-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-sulfonilo como un sólido blanco.

^1H RMN(300 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.18-3.26 (dd, 1H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.67-2.76 (dd, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.73-1.82 (m, 2H).

MS, m/z : 318 ($M+1$) $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$.

5

PASO D. N-(6-Mercapto-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

A una suspensión de polvo de zinc (1.16 g; 17.7 mmoles) y dicloruro de dimetilsililo (2.4 mL; 17.7 mmoles) en MeCN (40 ml), se agregó una
 10 solución de cloruro de 6-acetilamino-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonilo (1.13 g; 3.55 mmoles) in MeCN / DCE (40 / 10 ml), a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se calentó entonces a 81°C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC semi-prep, de
 15 fase inversa, eluyendo con un gradiente de MeCN- H_2O para producir la N-(6-mercapto-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida como un sólido blanco y la N-[6-(6-acetilamino-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ildisulfanil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida como un sólido de color canela.

20 MS, m/z : 252 ($M+1$; S-H) $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ & 501 ($M+1$; S-S) $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$.

PASO E. Éster terc-butílico del ácido 2-(6-acetilamino-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

A una suspensión de N-[6-(6-acetilamino-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ildisulfanil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-
 5 il]acetamida (0.368 g; 0.73 mmoles) en MeOH (10 ml) se agregó DMF (3 ml), K_2CO_3 (0.31 g; 2.26 mmoles), 2-bromoisobutirato de terc-butilo (0.66 mL; 2.95 mmoles) y $NaBH_4$ (0.28 g; 7.34 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 H a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y H_2O , la fase acuosa se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos se
 10 combinaron, se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida para producir un aceite crudo, el cual se purificó mediante HPLC semi-prep, de fase inversa, eluyendo con gradiente de MeCN- H_2O para producir el éster terc-butílico del ácido 2-(6-acetilamino-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico
 15 como un aceite.

MS, m/z : 338 (M+1) $C_{21}H_{31}NO_4S$.

PASO F. Éster terc-butílico del ácido 2-(6-etilamino-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

20 A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-(6-acetilamino-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0.68 g; 1.74 mmoles) en THF (15 ml), se agregó una solución de borano 1.0 M-THF (15 ml), gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar

durante 18 h a temperatura ambiente, luego se apagó cuidadosamente con MeOH (10 ml) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite residuo además se volvió azeotrópico con MeOH (3x) para producir una mezcla del éster terc-butílico del ácido 2-(6-etilamino- 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y su complejo de borano como un aceite.

MS, m/z : 380 ($M+1$) $C_{21}H_{33}NO_3S$.

PASO G. Éster terc-butílico del ácido 2-[6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

A una mezcla del éster terc-butílico del ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y complejo de borano (0.054 g; 0.141 mmoles) disuelto en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó isocianato de 4-trifluorometoxifenilo (0.063 mL; 0.284 mmoles) y la mezcla de reacción que se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante HPLC semi-prep de fase inversa eluyendo con un gradiente de MeCN- H_2O para producir el éster terc-butílico del ácido 2-[6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico como un aceite.

MS, M/Z : 527 ($(M-C_4H_8)+1$) $C_{29}H_{37}F_3N_2O_5S$.

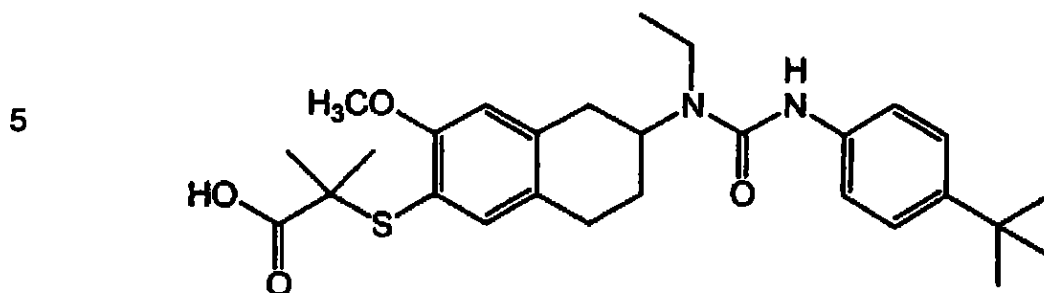
PASO H. Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Al éster terc-butílico del ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (0.02 g; 0.03 mmoles) disuelto en CH₂Cl₂ (1.5 ml) se agregó TFA (1.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC semi-prep, de fase inversa, eluyendo con un gradiente de MeCN-H₂O para producir el ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como un sólido blanco.

¹H RMN(300 MHz, CD₃OD): δ 7.45-7.48 (d, 2H), 7.15-7.18 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.43-4.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.43-3.45 (m, 2H), 2.88-3.08 (m, 4H), 1.99-2.03 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.25-1.52 (t, 3H).

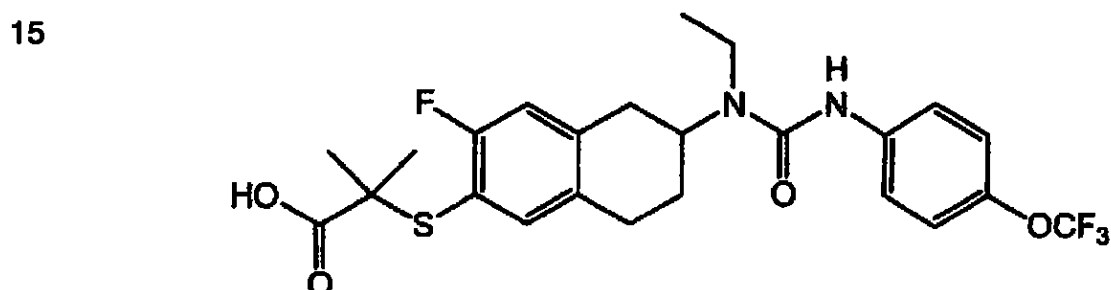
MS, *m/z*: 526 (M+1) C₂₅H₂₉F₃N₂O₅S.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 anterior con la selección y sustitución de reactivos y condiciones de reacción, adecuados.

EJEMPLO 15**Ácido 2-{6-[3-(4-*terc*-Butilfenil)-1-etilureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico**

Preparado como un aceite reemplazando el isocianato de 4-trifluorometoxifenilo de isocianato de 4-*terc*-butilfenilo en el Paso G anterior.

10 MS, m/z : 499 ($M+1$) $C_{28}H_{38}N_2O_4S$.

EJEMPLO 16**Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico**

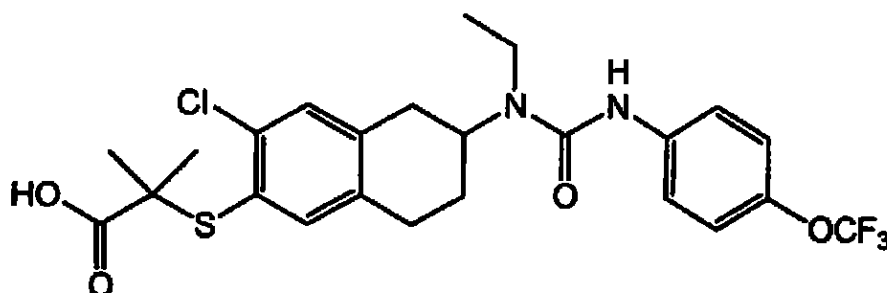
Preparado como un sólido blanco sustituyendo la 7-metoxi-2-tetralona con la 7-fluoro-2-tetralona en el PASO A anterior.

^1H RMN(300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46-7.51 (M, 2H), 7.25-7.28 (D, 1H), 7.17-7.20 (D, 2H), 6.92-6.95 (D, 1H), 4.43 (M, 1H), 3.42-3.49 (M, 2H), 2.90-3.11 (M, 4H), 2.02-2.07 (M, 2H), 1.45 (S, 6H), 1.25-1.31 (T, 3H).

MS, m/z : 515 (M+1) $C_{24}H_{26}F_4N_2O_4S$.

EJEMPLO 17

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

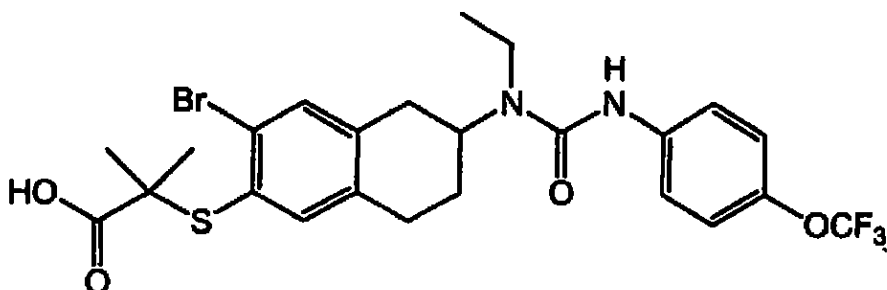


Preparado como un sólido blanco sustituyendo la 7-metoxi-2-tetralona con la 7-cloro-2-tetralona en el PASO A anterior.

MS, m/z : 532 (M+1) $C_{24}H_{26}ClF_3N_2O_4S$.

EJEMPLO 18

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico



Preparado como un sólido blanco sustituyendo la 7-metoxi-2-tetralona con la 7-bromo-2-tetralona en el PASO A anterior.

^1H RMN(300 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.48 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.15-7.18 (d, 2H), 4.41-4.79 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 2H), 2.90-3.07 (m, 4H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.24-1.29 (t, 3H).

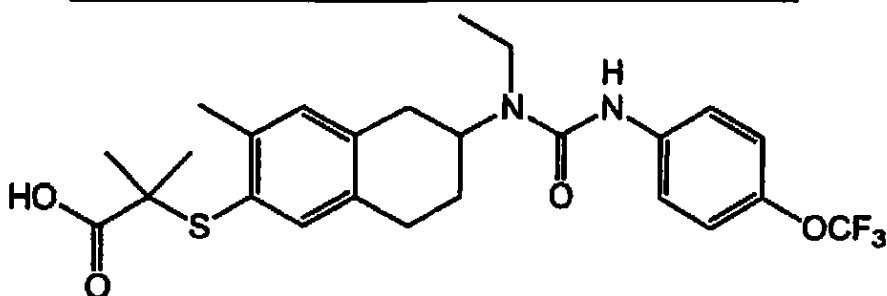
MS, m/z : 576 ($M+1$) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

5

EJEMPLO 19

Ácido 2-[6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

10



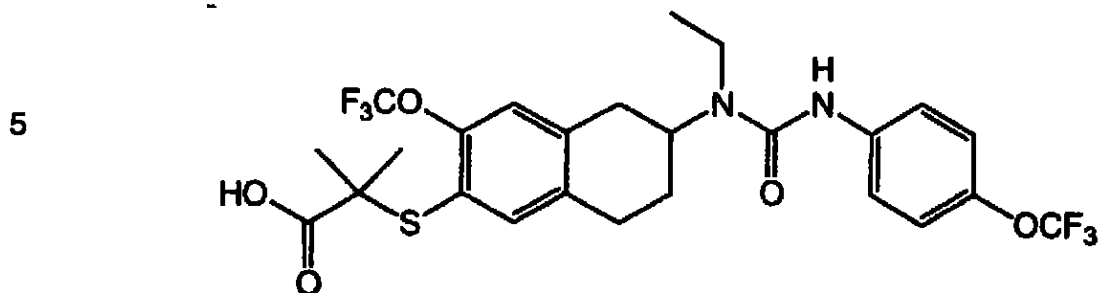
Preparado como un sólido blanco sustituyendo la 7-metoxi-2-tetralona con la 7-metil-2-tetralona en el PASO A anterior.

15

^1H RMN(300 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.48 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.15-7.18 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.41-4.79 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 2H), 2.85-3.03 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.24-1.29 (t, 3H).

MS, m/z : 511 ($M+1$) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

20

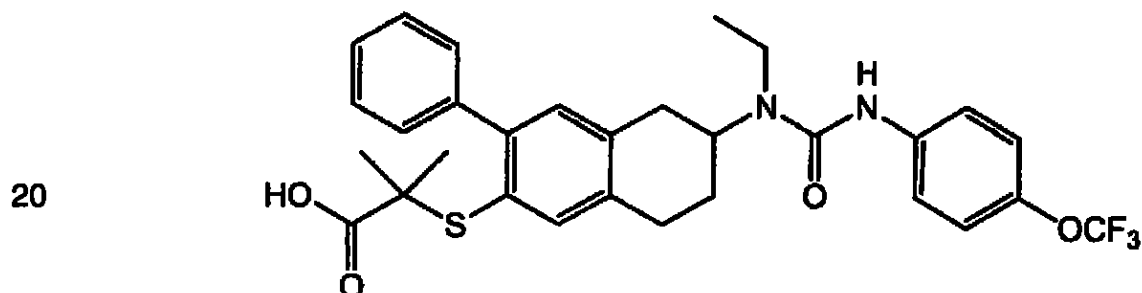
EJEMPLO 20**Ácido 2-[6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico**

Preparado como un sólido blanco sustituyendo la 7-metoxi-2-tetralona con la 7-metil-2-tetralona en el PASO A anterior.

10 ^1H RMN(300 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.48 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 4.44 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 2.97-3.21 (m, 4H), 2.03-2.05 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.25-1.30 (t, 3H).

MS, m/z : 580 ($M+1$) $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$.

15

EJEMPLO 21**Ácido 2-[6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico**

PASO A. Éster *terc*-butílico del ácido 2-{6-acetilamino-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Al éster *terc*-butílico del ácido 2-{6-acetilamino-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (0.135 g; 0.30 mmoles) disuelto en tolueno (1.5 ml) se agregó ácido fenilborónico (0.178 g; 1.46 moles), Pd(PPh₃)₄ (15 mg; 0.013 mmoles) y Na₂CO₃ 2M (0.61 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O (2X), salmuera sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para producir un residuo crudo el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂) eluyendo con un gradiente de heptano-EtOAc (50→100%) para producir el éster *terc*-butílico del ácido 2-{6-acetilamino-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como un aceite claro.

MS, *M/Z*: 383 ((M-C₄H₈)+1) C₂₆H₃₃NO₃S

El ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico, el compuesto del Ejemplo 21, se preparó adicionalmente, como un sólido blanco, de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, seleccionando y sustituyendo los reactivos adecuados en los Pasos F, G y H, cuando sea apropiado.

¹H RMN(300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.48 (d, 2H), 7.29-7.38 (m, 6H), 7.15- 7.18 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 4H), 2.04-2.06 (m, 2H), 1.26-1.30 (t, 3H), 1.14 (s, 6H).

MS, *M/Z*: 573 (M+1) C₂₅H₂₉F₃N₂O₅S.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para propósitos de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que vienen dentro del alcance de las

5 siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

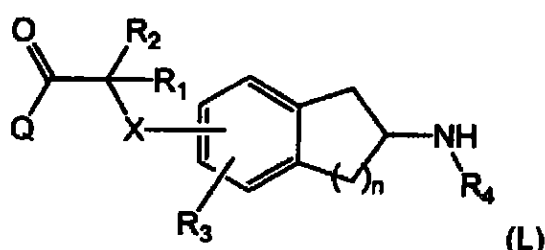
10

15

20

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (L)



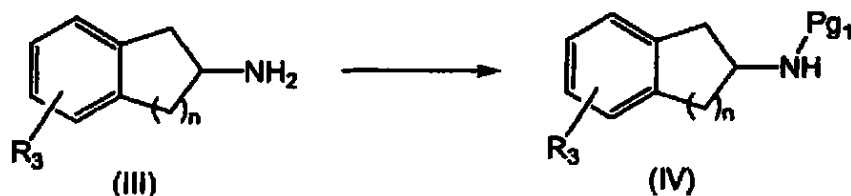
- 10 en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un
- 15 heteroarilo de C₃₋₁₀ ó heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀; cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR_a, (CH₂)_mNH(CO)R_a ó (CH₂)_mCO₂R_a; en donde cada uno de R_a, R_b, y R_a es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6; alternativamente, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al
- 20 cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlaza en la posición 6, entonces R³ es

diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} , halo, alquilo de C_{1-8} , NR_9R_{10} , $NHCOR_{10}$, $CONHR_{10}$ ó $COOR_{10}$; y R_3 es orto o meta para X; siempre que R_3 sea diferente de CF_3 ; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; R_4 es H o -(alquilenos de

5 cadena recta con $C_{1-5})R_{15}$; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , [di(alquilo de C_{1-2})amino](alquilenos de $C_{1-6})$ -, (alcoxiacilo de C_{1-3})(alquilenos de $C_{1-6})$ -, alcoxi de C_{1-6} , alqueno de C_{3-7} ó alquino de C_{3-8} ; en donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono; alternatively, R_4 es -(alquilenos de C_{1-5} de cadena

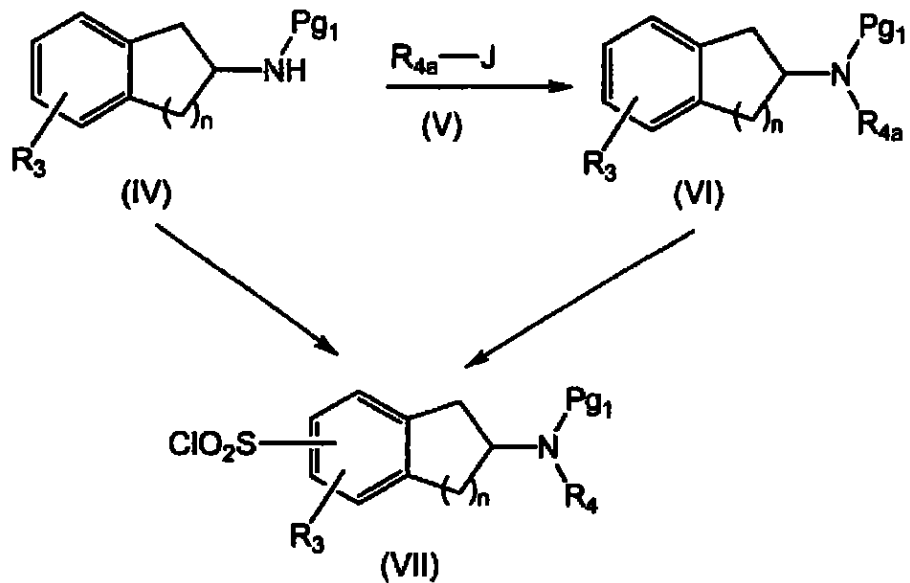
10 recta) R_{16} ; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-8} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende

15

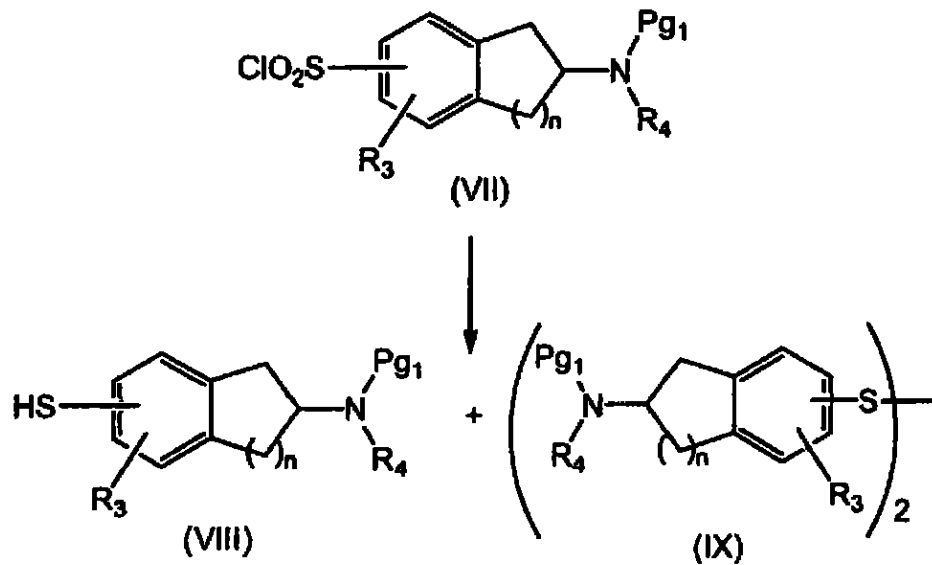


hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg^1 es un grupo

20 protector de nitrógeno el cual es inerte a $ClSO_3H$;

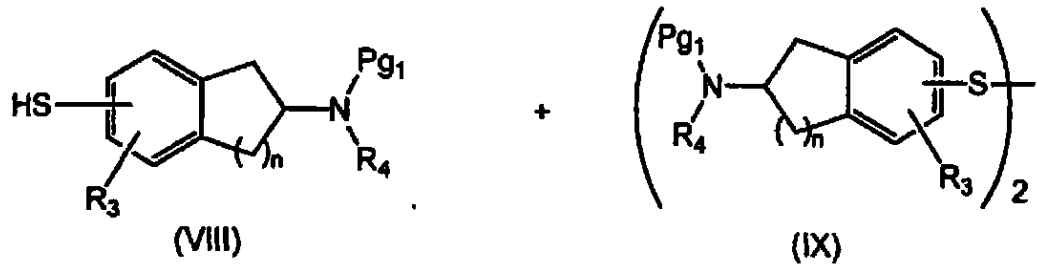


- 5
- 10 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con ClSO_3H , para producir el
- 15 correspondiente compuesto de la fórmula (VII); alternatively, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con ClSO_3H , para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R_4 es hidrógeno;

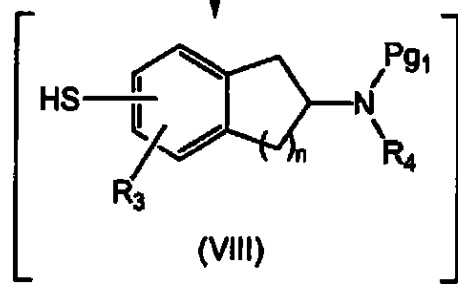
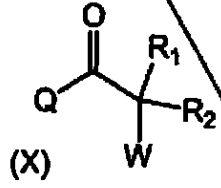


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IX);

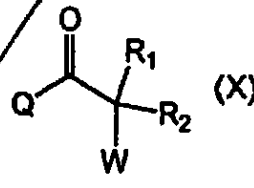
5



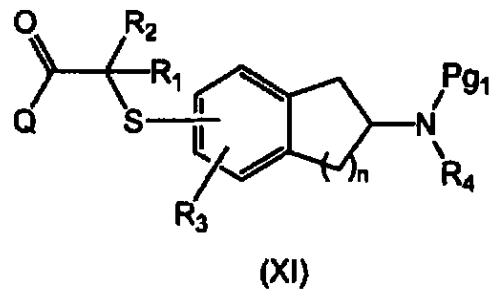
10



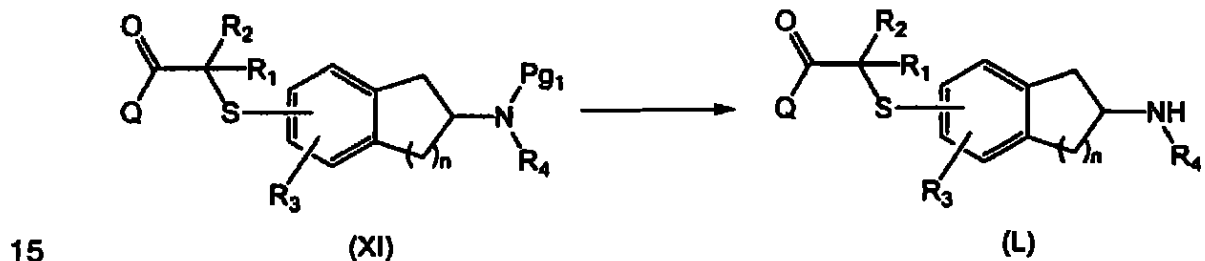
15



20

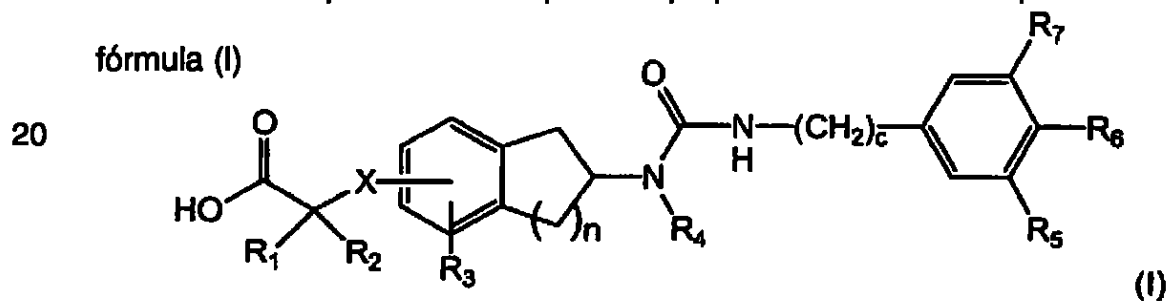


- hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IX), con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl o I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XI);
- 5 alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IX), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl o I, en la presencia de una
- 10 base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XI);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XI), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (L).

2.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



o una sal, éster con C_{1-6} ó amida con C_{1-6} farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_8$, $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ó $(CH_2)_mCO_2R_8$; en donde cada uno de R_a , R_b , y R_8 es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; y m es un

5 número entero de 1 a 6; alternatively, R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición

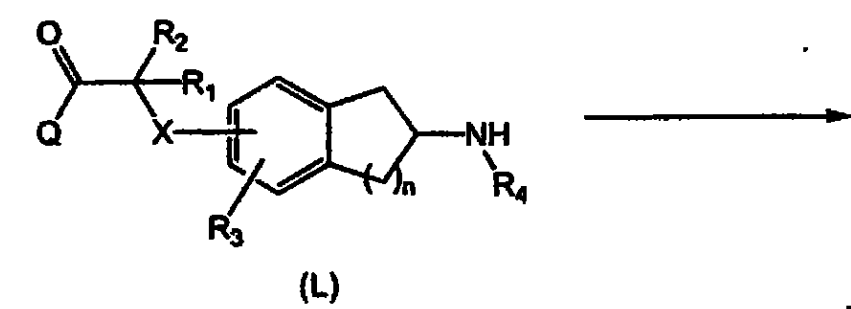
10 6, entonces R^3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} , halo, alquilo de C_{1-6} , NR_9R_{10} , $NHCO R_{10}$, $CONHR_{10}$ ó $COOR_{10}$; y R_3 es orto o meta para X; siempre que R_3 sea diferente de CF_3 ; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; R_4 es H o $-(\text{alquilenos de cadena recta con } C_{1-5})R_{15}$; en donde R_{15} es H,

15 alquilo de C_{1-7} , $[di(\text{alquilo de } C_{1-2})\text{amino}](\text{alquilenos de } C_{1-6})-$, $(\text{alcoxiacilo de } C_{1-3})(\text{alquilenos de } C_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-6} , alquilenilo de C_{3-7} ó alquilenilo de C_{3-8} ; en donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono; alternatively, R_4 es $-(\text{alquilenos de } C_{1-5} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-6} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos

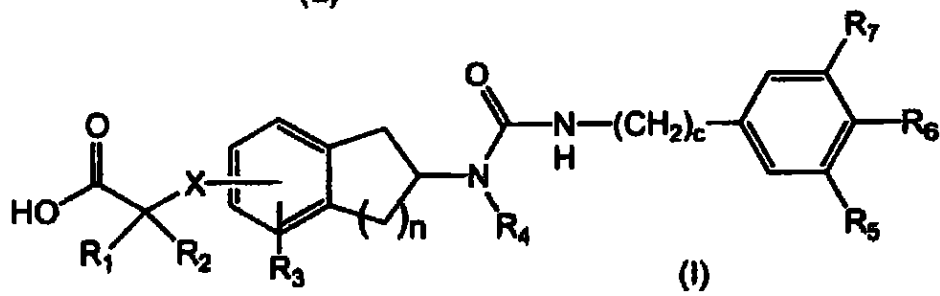
20 seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R_5 y R_7 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitró, COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxí, fenilo, $NR_{11}R_{12}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de

N, O, y S; R_6 se selecciona de alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{13} , $COOR_{13}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxilo, fenilo, $NR_{13}R_{14}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; alternatively, R_5 y R_6 ó R_6 y R_7 se pueden tomar conjuntamente para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de alquileno de C_{3-4} , alquenileno de C_{3-4} ó $(CH_{1-2})_pN(CH_{1-2})_q$; p es un número entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es al menos 2; cada uno de R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende el procedimiento de la reivindicación 1 y porque además comprende

15

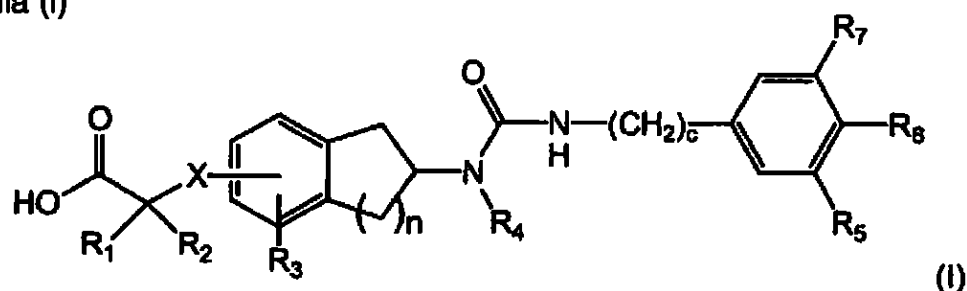


20



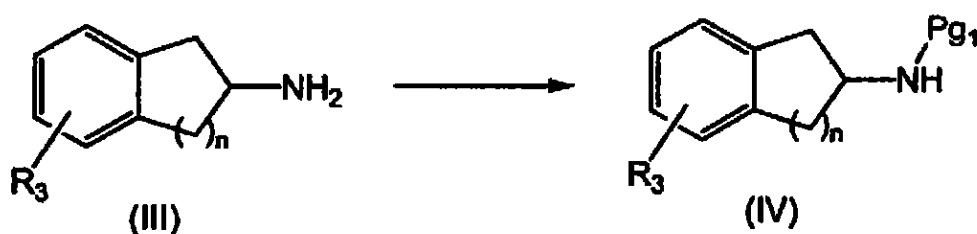
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (L), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (I).

3.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)

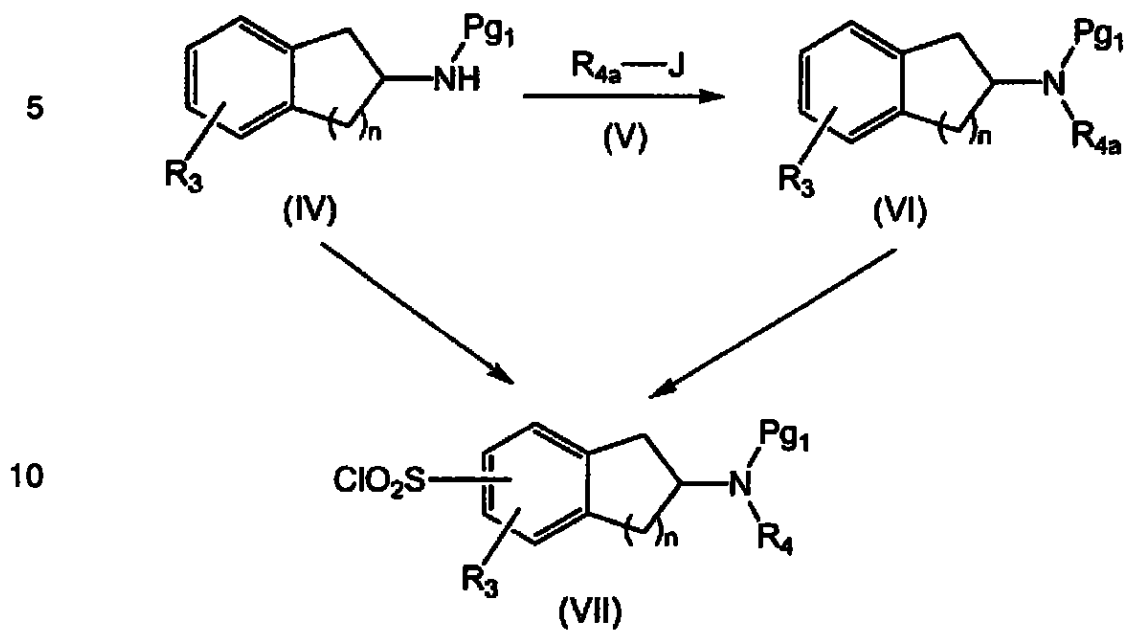


o una sal, éster con C_{1-6} ó amida con C_{1-6} farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-6} , $(\text{CH}_2)_m\text{NR}_a\text{R}_b$, $(\text{CH}_2)_m\text{OR}_8$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH(CO)R}_8$ ó $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_8$; en donde cada uno de R_a , R_b , y R_8 es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; y m es un número entero de 1 a 6; alternatively, R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R^3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} , halo, alquilo de C_{1-6} , NR_9R_{10} , NHCOR_{10} , CONHR_{10} ó COOR_{10} ; y R_3 es orto o meta para X; siempre que R_3 sea diferente de CF_3 ; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; R_4 es H o $\text{-(alquilenos de cadena recta con C}_{1-5}\text{)R}_{15}$; en donde R_{15} es H,

alquilo de C₁₋₇, [di(alquilo de C₁₋₂)amino](alquilenos de C₁₋₆)-, (alcoxiacilo de C₁₋₃)(alquilenos de C₁₋₆)-, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₃₋₇ ó alquino de C₃₋₈; en donde R₄ tiene no más de 9 átomos de carbono; alternatively, R₄ es - (alquilenos de C₁₋₅ de cadena recta)R₁₆; en donde R₁₆ es cicloalquilo de C₃₋₈ ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R₅ y R₇ se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁₋₆, halo, ciano, nitro, COR₁₁, COOR₁₁, alcoxi de C₁₋₄, alquiltio de C₁₋₄, hidroxilo, fenilo, NR₁₁R₁₂ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; R₈ se selecciona de alquilo de C₁₋₆, halo, ciano, nitro, COR₁₃, COOR₁₃, alcoxi de C₁₋₄, alquiltio de C₁₋₄, hidroxilo, fenilo, NR₁₃R₁₄ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; alternatively, R₅ y R₆ ó R₆ y R₇ se pueden tomar conjuntamente para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de alquilenos de C₃₋₄, alquilenos de C₃₋₄ ó (CH₁₋₂)_pN(CH₁₋₂)_q; p es un número entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es al menos 2; cada uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende

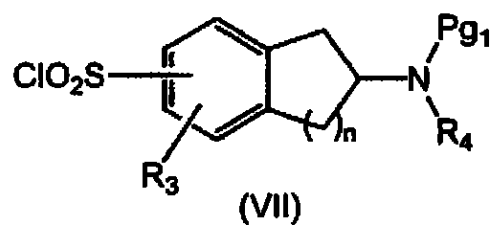


hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte a $ClSO_3H$;

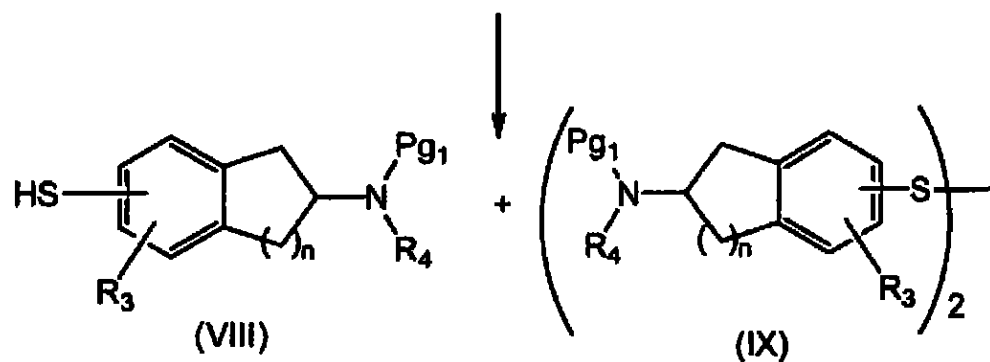


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con $ClSO_3H$, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII); alternatively, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con $ClSO_3H$, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R_4 es hidrógeno;

5



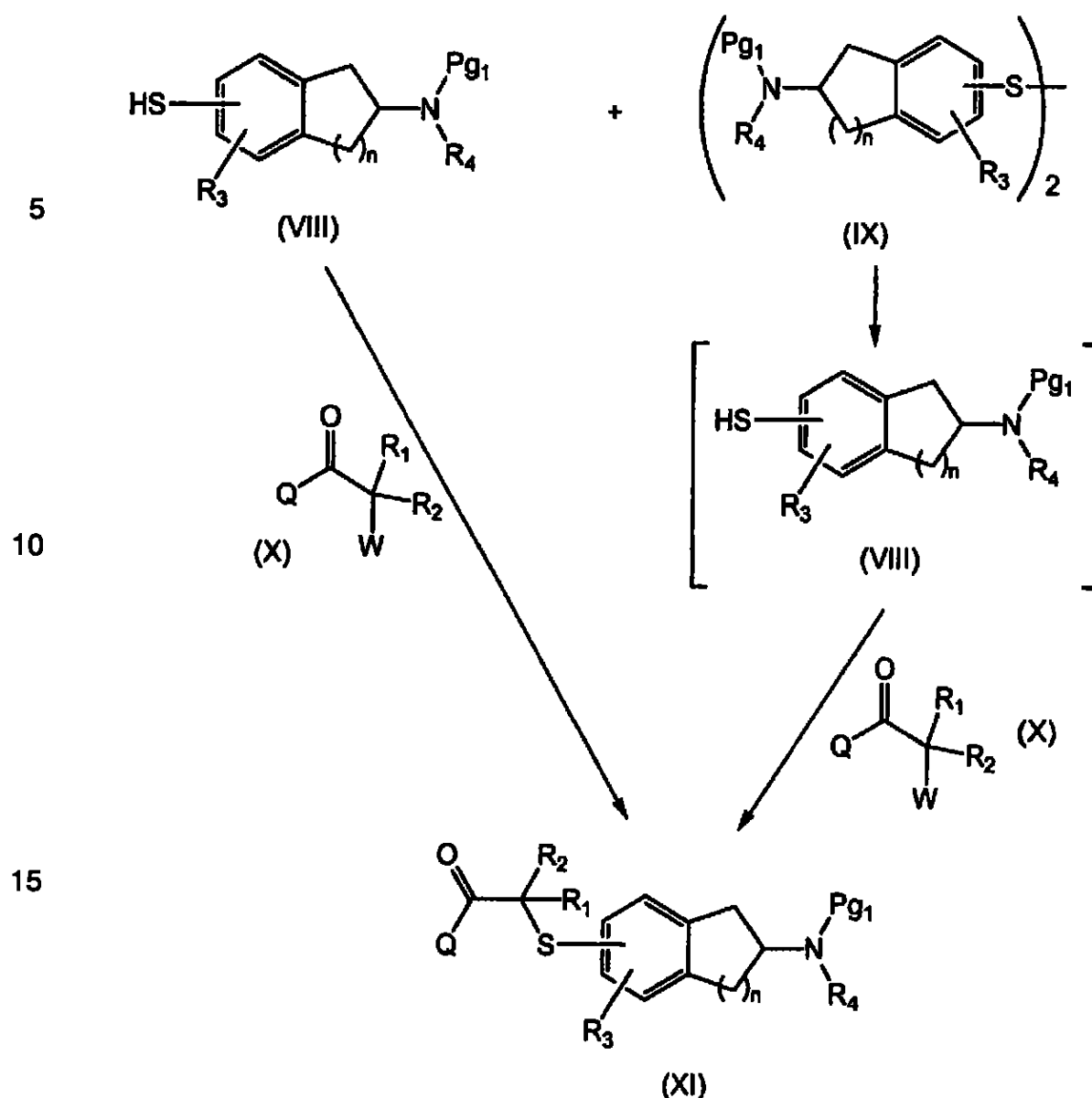
10



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IX);

15

20



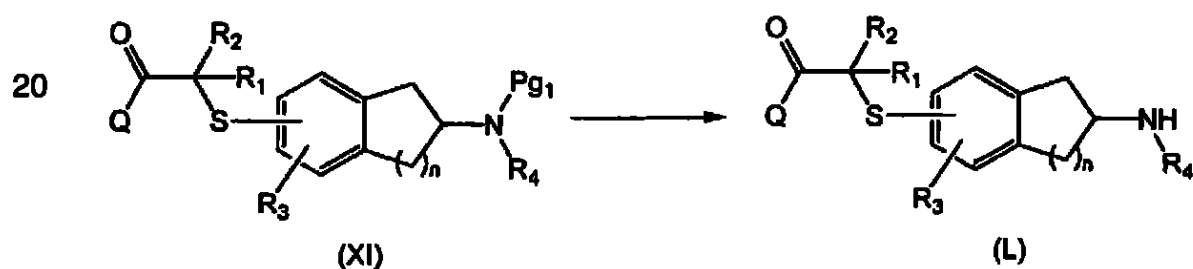
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII), aislado o en una mezcla
 20 con el compuesto de la fórmula (IX), con un compuesto de la fórmula (X)
 adecuadamente sustituido, en donde Q se selecciona del grupo que consiste
 de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido
 carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno

independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están unidos para formar heteroarilo de C₃₋₁₀ o heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀; y en donde W es Br, Cl o I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XI);

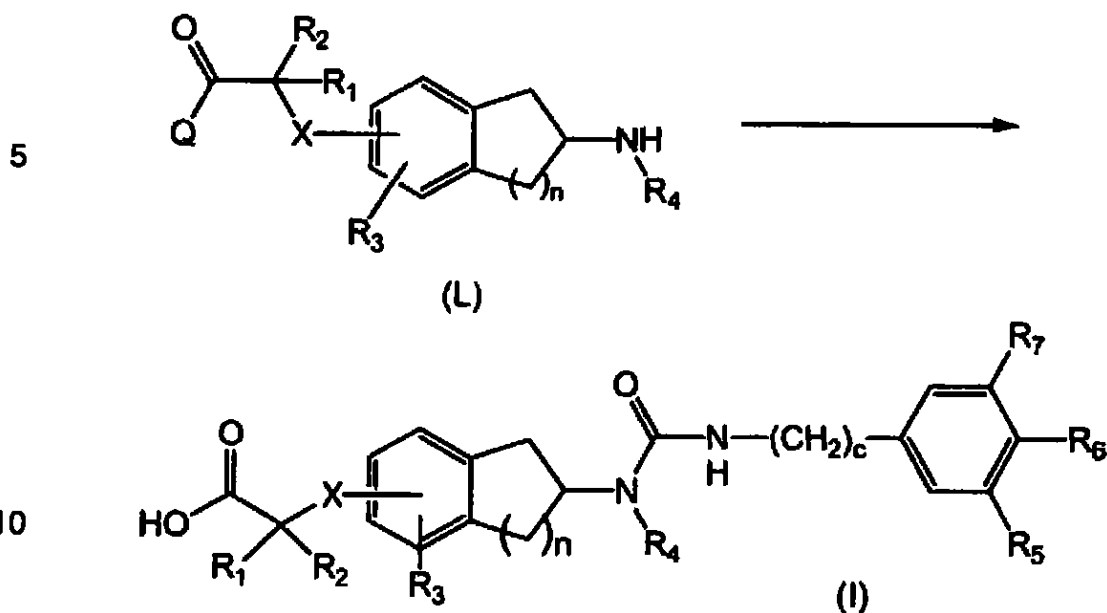
alternativamente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IX), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII); y luego hacer reaccionar el

compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o

Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están unidos para formar heteroarilo de C₃₋₁₀ o heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀; y en donde W es Br, Cl o I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XI);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XI), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (L);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (L), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (I).

4.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Q es OPg², Pg² es t-butilo, X es S, R₁ es metilo, R₂ es metilo, el grupo -X-C(R₁R₂)-C(O)-Q se enlaza en la posición 5, R₃ es hidrógeno, n es 1 y R₄ es etilo.

15

5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque X es S, R₁ es metilo, R₂ es metilo, el grupo -X-C(R₁R₂)-C(O)-OH se enlaza en la posición 5, R₃ es hidrógeno, n es 1, R₄ es etilo, c es 0, R₅ es hidrógeno, R₆ es trifluorometoxi y R₇ es hidrógeno.

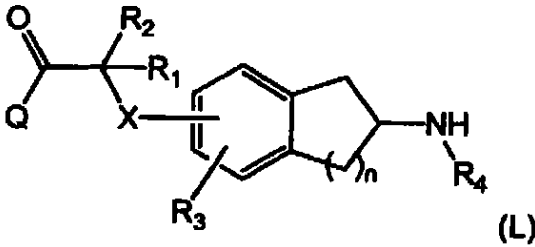
20

6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque X es S, R₁ es metilo, R₂ es metilo, el grupo -X-

$C(R_1R_2)-C(O)-OH$ se enlaza en la posición 5, R_3 es hidrógeno, n es 1, R_4 es etilo, c es 0, R_5 es hidrógeno, R_6 es trifluorometoxi y R_7 es hidrógeno.

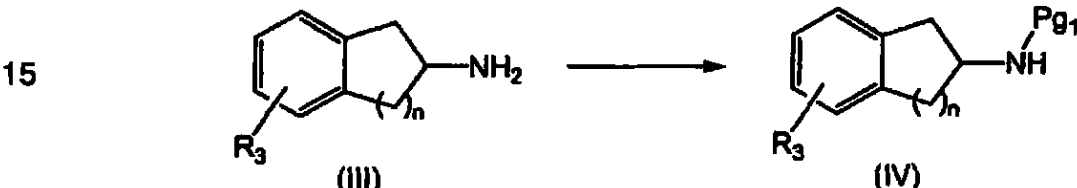
7.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (L)

5

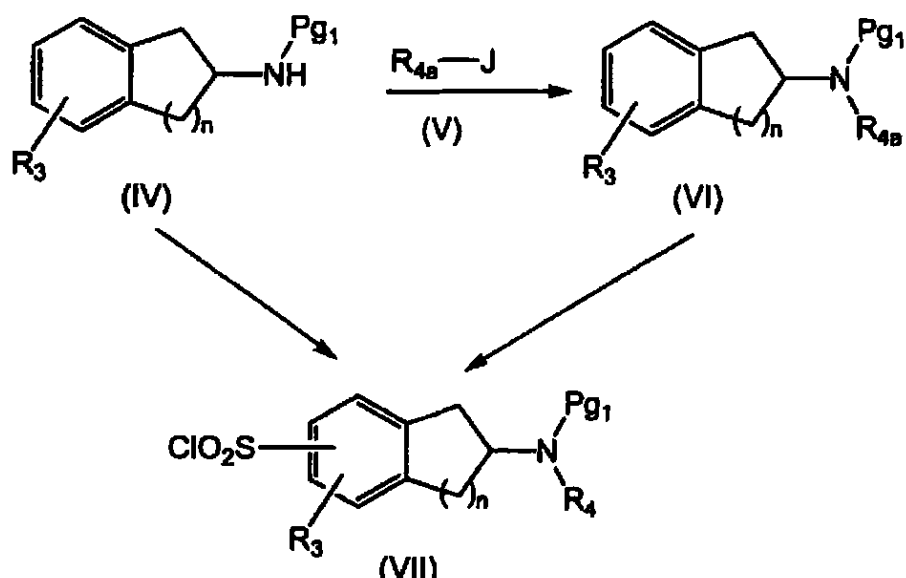


en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg^2 , NH_2 y $N(Pg^3Pg^4)$; en donde Pg^2 es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg^3 y Pg^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} ó arilo; o Pg^3 y Pg^4 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C_{3-10} ó heterocíclico no aromático con C_{3-10} ; cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-8} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_b$, $(CH_2)_mNH(CO)R_b$ ó $(CH_2)_mCO_2R_b$; en donde cada uno de R_a , R_b , y R_b es independientemente H ó alquilo de C_{1-8} ; y m es un número entero de 1 a 6; alternatively, R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlaza en la posición 6, entonces R^3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} ,

alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀;
y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ sea diferente de CF₃; cada uno de
R₉ y R₁₀ es independientemente alquilo de C₁₋₆; R₄ es H o -(alquilenos de
cadena recta con C₁₋₅)R₁₅; en donde R₁₅ es H, alquilo de C₁₋₇, [di(alquilo de C₁₋₂)amino](alquilenos de C₁₋₆)-, (alcoxiacilo de C₁₋₃)(alquilenos de C₁₋₆)-, alcoxi de
C₁₋₆, alquilenos de C₃₋₇ ó alquilenos de C₃₋₈; en donde R₄ tiene no más de 9
átomos de carbono; alternatively, R₄ es -(alquilenos de C₁₋₅ de cadena
recta)R₁₆; en donde R₁₆ es cicloalquilo de C₃₋₆ ó un heterociclilo no aromático,
con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;
en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo
pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados
independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que
comprende

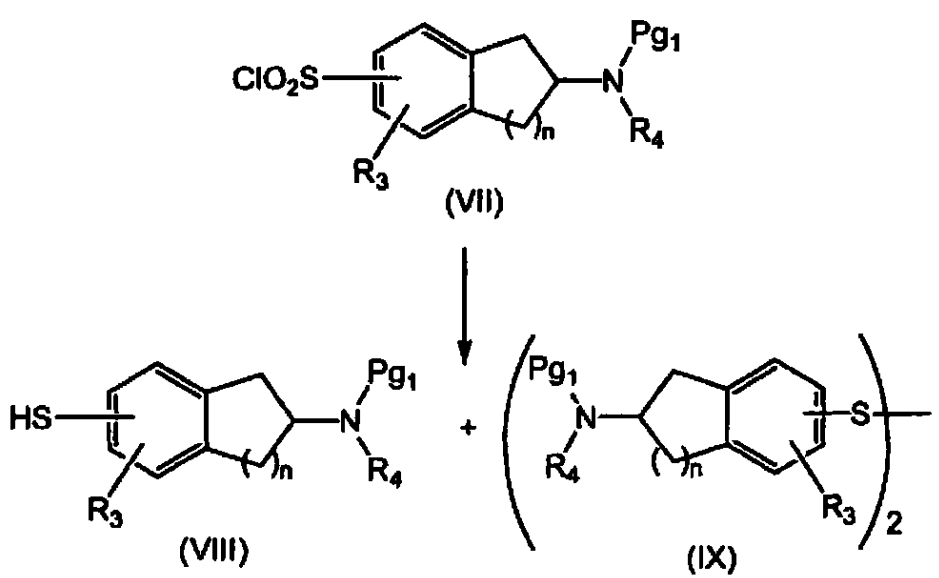


hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para producir el
correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg¹ es un grupo
protector de nitrógeno el cual es inerte a ClSO₃H;



5 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la
 10 fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de
 hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para
 producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI); y luego hacer
 reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con ClSO_3H , para producir el
 correspondiente compuesto de la fórmula (VII); alternatively, hacer
 15 reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con ClSO_3H , para producir el
 correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R_4 es hidrógeno;

5

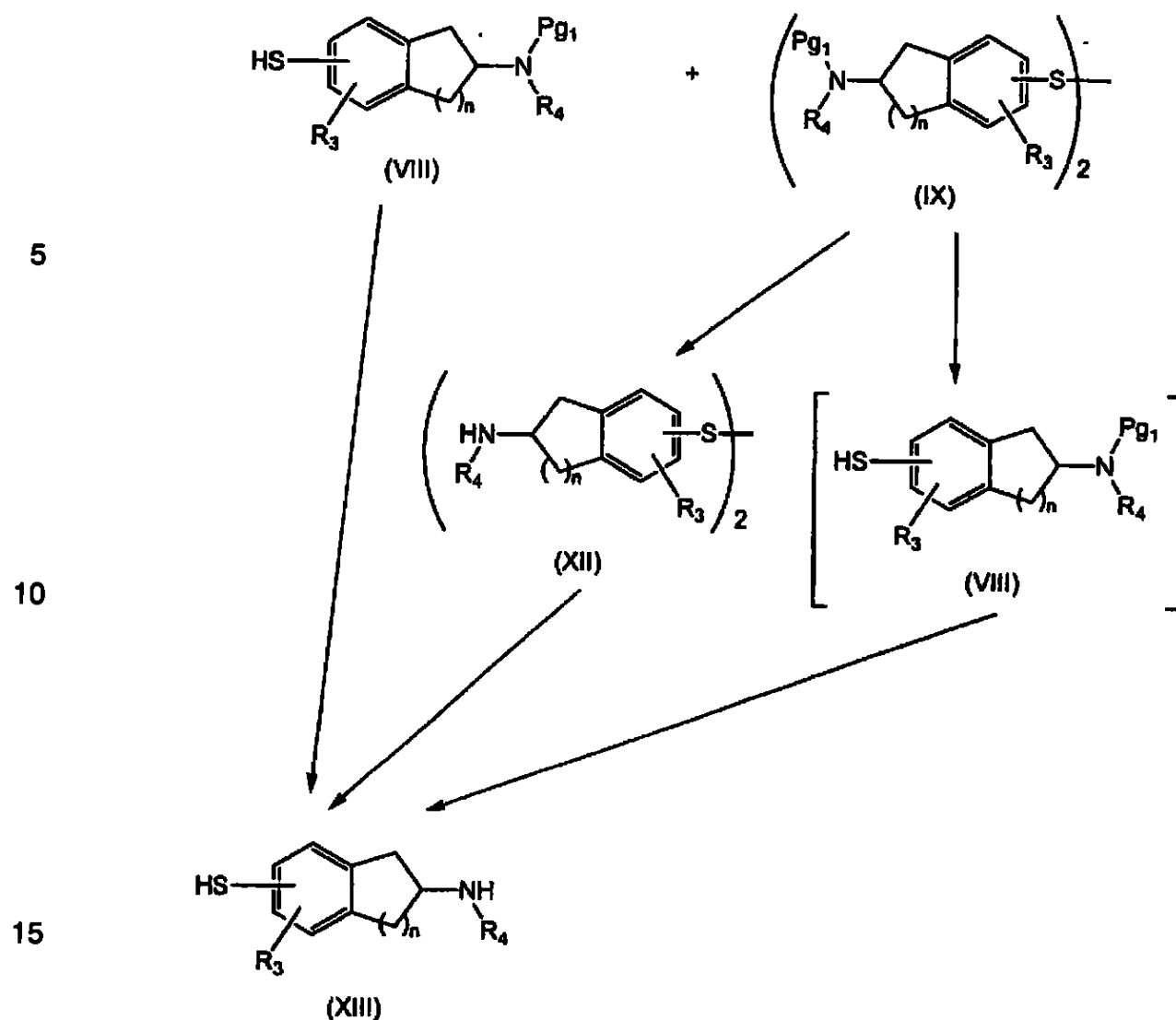


10

hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IX);

15

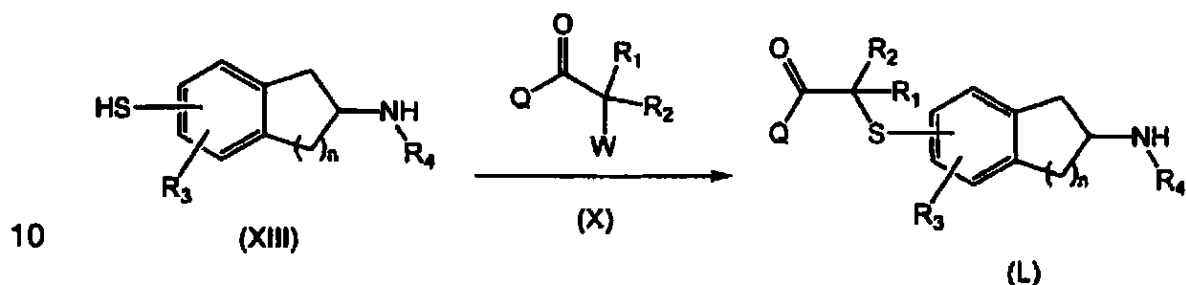
20



desproteger el compuesto de la fórmula (VIII), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IX), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII); alternatively, desproteger el compuesto de la fórmula

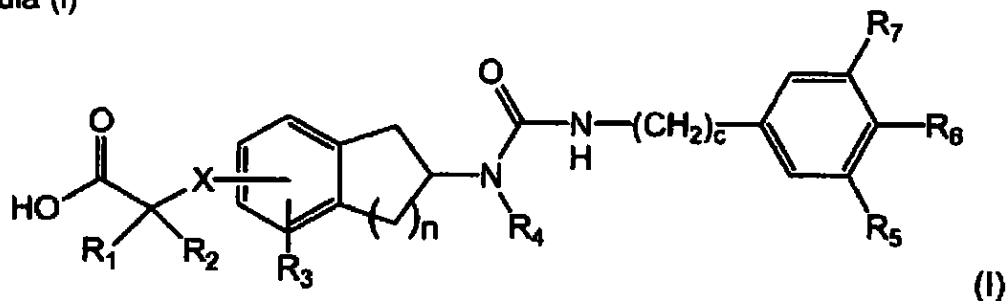
20 (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XII); y luego reducir el compuesto de la fórmula (XII) con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XII), para producir el correspondiente

compuesto de la fórmula (XIII); alternatively todavía, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IX), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII); y luego desproteger el compuesto de la fórmula (VIII), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII);



hacer reaccionar el compuesto de (XIII) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (L).

8.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



20 o una sal, éster con C₁₋₆ ó amida con C₁₋₆ farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR₈, (CH₂)_mNH(CO)R₈ ó (CH₂)_mCO₂R₈; en donde cada uno de R_a, R_b, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un

número entero de 1 a 6; alternatively, R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la

5 posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R^3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} , halo, alquilo de C_{1-6} , NR_9R_{10} , $NHCOR_{10}$, $CONHR_{10}$ ó $COOR_{10}$; y R_3 es orto o meta para X ; siempre que R_3 sea diferente de CF_3 ; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de

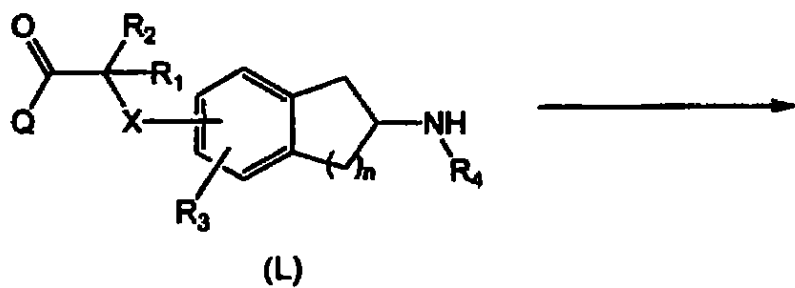
10 C_{1-6} ; R_4 es H o $-(\text{alquileo de cadena recta con } C_{1-5})R_{15}$; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , $[\text{di}(\text{alquilo de } C_{1-2})\text{amino}](\text{alquileo de } C_{1-6})-$, $(\text{alcoxiacilo de } C_{1-3})(\text{alquileo de } C_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-6} , alqueno de C_{3-7} ó alquino de C_{3-8} ; en donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono; alternatively, R_4 es $-(\text{alquileo de } C_{1-5} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-6} ó

15 un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R_5 y R_7 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxí, fenilo, $NR_{11}R_{12}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de

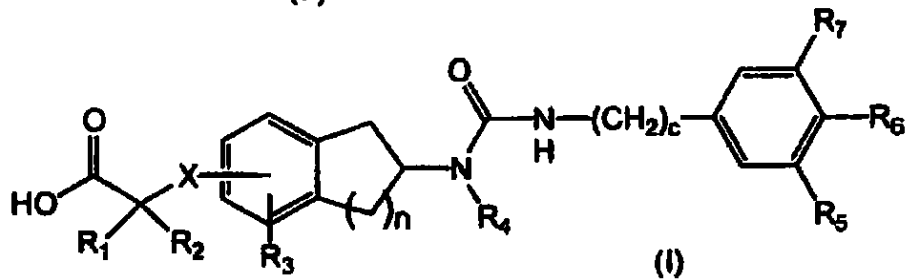
20 N, O, y S; R_6 se selecciona de alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{13} , $COOR_{13}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxí, fenilo, $NR_{13}R_{14}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; alternatively, R_5 y R_6 ó R_6 y R_7 se pueden tomar conjuntamente

para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de alquileno de C₃₋₄, alquenileno de C₃₋₄ ó (CH₁₋₂)_pN(CH₁₋₂)_q; p es un número entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es al menos 2; cada uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende el procedimiento de la reivindicación 7 y porque además comprende

10

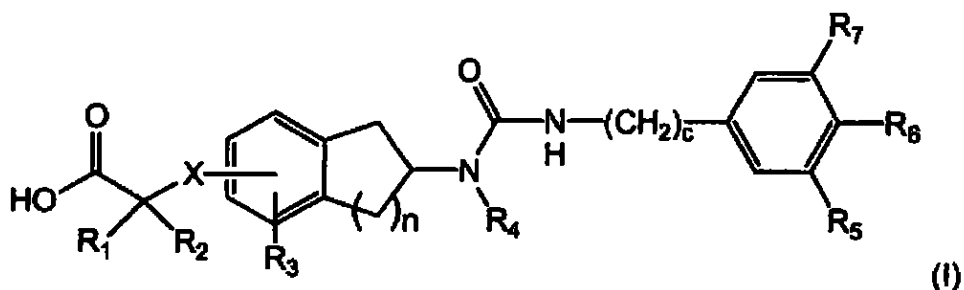


15



20 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (L), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (I).

9.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



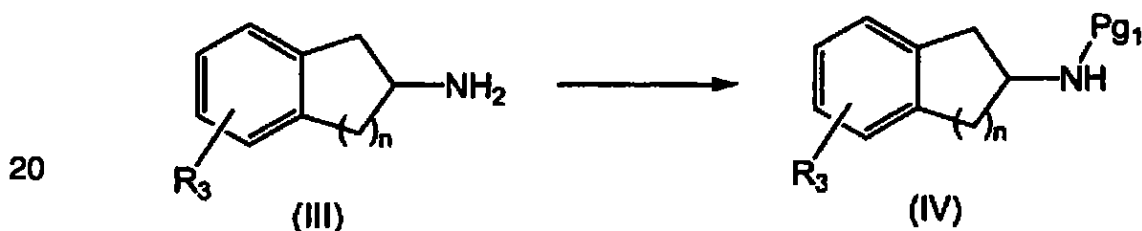
- 5 o una sal, éster con C_{1-6} ó amida con C_{1-6} farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_b$, $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ó $(CH_2)_mCO_2R_8$; en donde cada uno de R_a , R_b , y R_8 es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; y m es un
- 10 número entero de 1 a 6; alternativamente, R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición
- 15 6, entonces R^3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} , halo, alquilo de C_{1-6} , NR_9R_{10} , $NHCO R_{10}$, $CONHR_{10}$ ó $COOR_{10}$; y R_3 es orto o meta para X; siempre que R_3 sea diferente de CF_3 ; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; R_4 es H o $-(alquilenos de cadena recta con C_{1-5})R_{15}$; en donde R_{15} es H,
- 20 alquilo de C_{1-7} , $[di(alquilo de C_{1-2})amino](alquilenos de C_{1-6})-$, $(alcoxiacilo de C_{1-3})(alquilenos de C_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-6} , alqueno de C_{3-7} ó alquino de C_{3-8} ; en donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono; alternativamente, R_4 es $-(alquilenos de C_{1-5} de cadena recta)R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-6} ó

un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R_5 y R_7 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxilo, fenilo, $NR_{11}R_{12}$ ó un

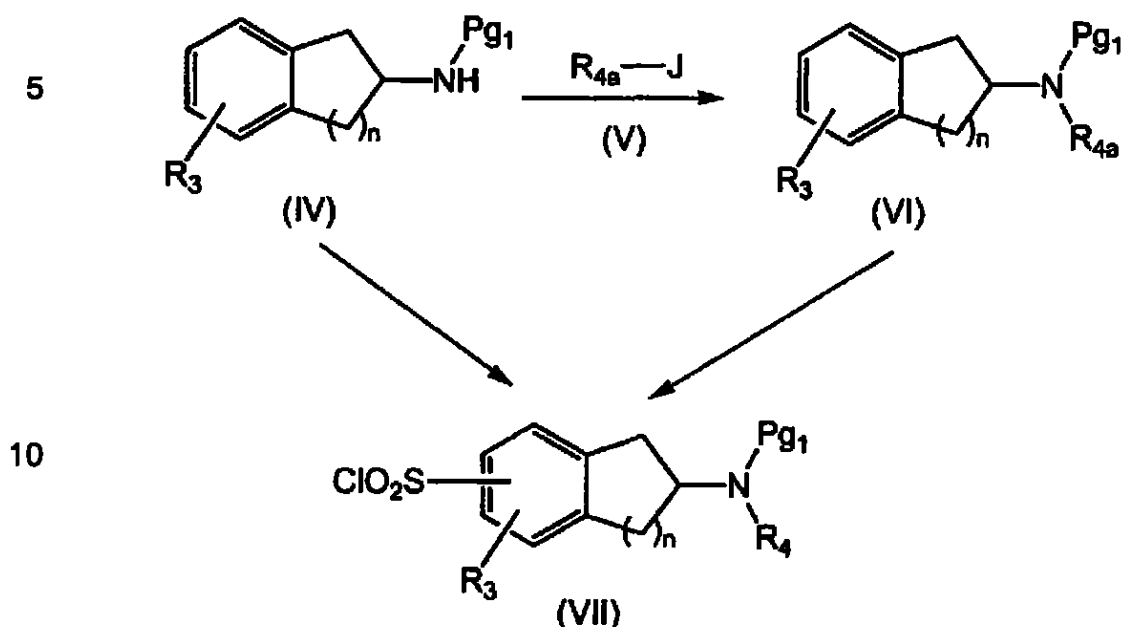
5 heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; R_8 se selecciona de alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{13} , $COOR_{13}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxilo, fenilo, $NR_{13}R_{14}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; alternatively, R_5 y R_8 ó R_6 y R_7 se pueden tomar conjuntamente

10 para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de alquilenilo de C_{3-4} , alquenileno de C_{3-4} ó $(CH_{1-2})_pN(CH_{1-2})_q$; p es un número entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es al menos 2; cada uno de R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y

15 heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende



hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte a ClSO_3H ;

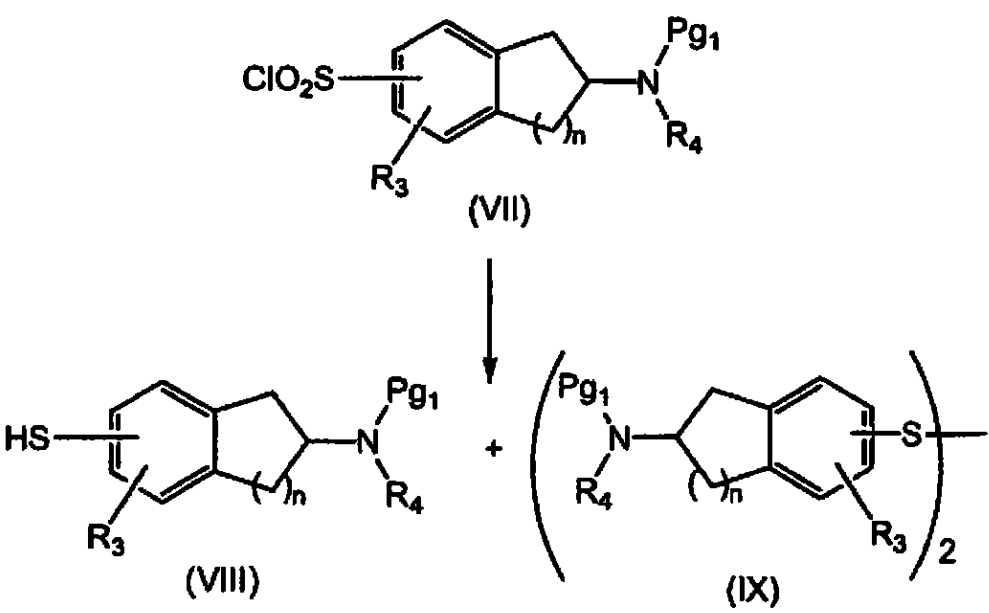


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de

15 hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con ClSO_3H , para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII); alternatively, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con ClSO_3H , para producir el

20 correspondiente compuesto de la fórmula (VII) en donde R^4 es hidrógeno;

5

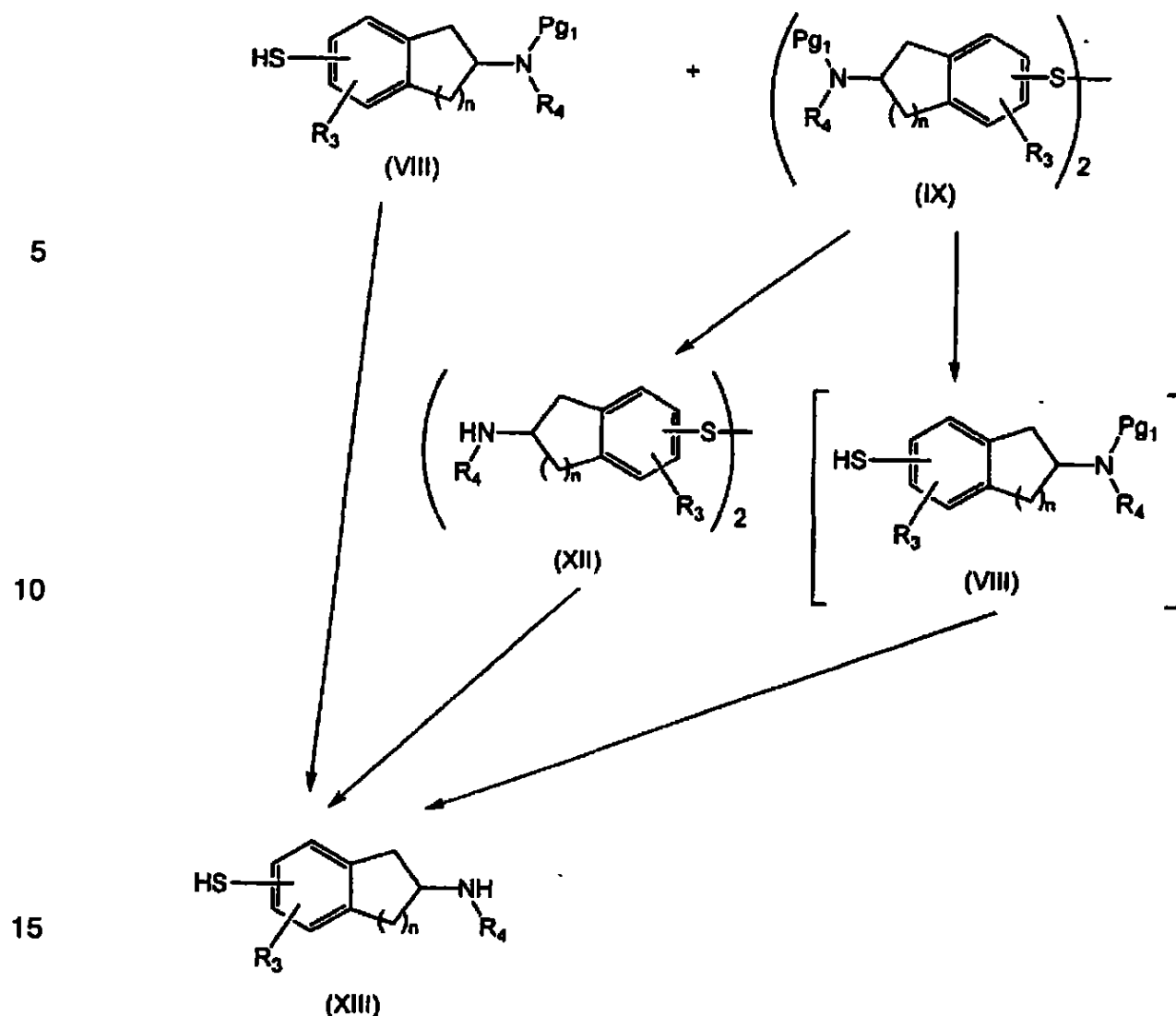


10

hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VII), para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IX);

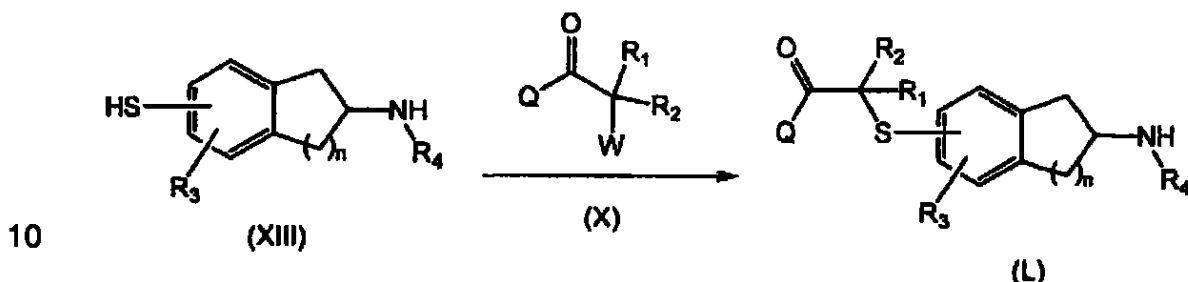
15

20



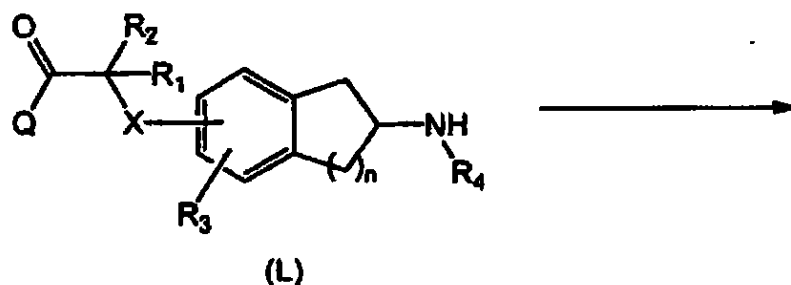
desproteger el compuesto de la fórmula (VIII), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IX), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII); alternatively, desproteger el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XII); y luego reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XII), para producir el correspondiente

compuesto de la fórmula (XIII); alternatively todavía, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIII), con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IX), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII); y luego desproteger el compuesto de la fórmula (VIII), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII);

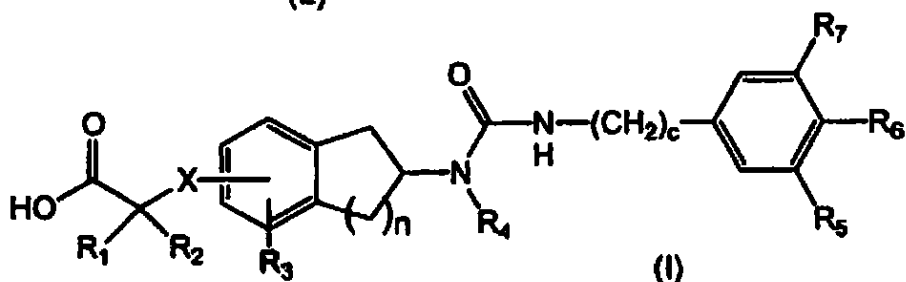


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIII) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están unidos para formar heteroarilo de C₃₋₁₀ o heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀; y en donde W es Br, Cl o I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (L);

20



5



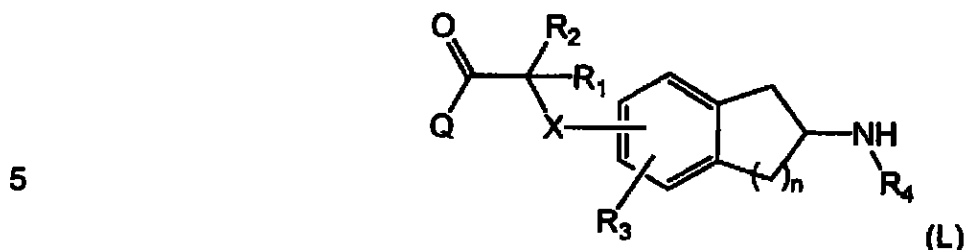
10 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (L), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (I).

10.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque Q es OPg^2 , Pg^2 es t-butilo, X es S, R_1 es metilo, R_2 es metilo, el grupo $-X-C(R_1R_2)-C(O)-Q$ se enlaza en la posición 5, R_3 es hidrógeno, n es 1 y R_4 es etilo.

11.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque X es S, R_1 es metilo, R_2 es metilo, el grupo $-X-C(R_1R_2)-C(O)-OH$ se enlaza en la posición 5, R_3 es hidrógeno, n es 1, R_4 es etilo, c es 0, R_5 es hidrógeno, R_6 es trifluorometoxi y R_7 es hidrógeno.

20 12.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque X es S, R_1 es metilo, R_2 es metilo, el grupo $-X-C(R_1R_2)-C(O)-OH$ se enlaza en la posición 5, R_3 es hidrógeno, n es 1, R_4 es etilo, c es 0, R_5 es hidrógeno, R_6 es trifluorometoxi y R_7 es hidrógeno.

13.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (L)



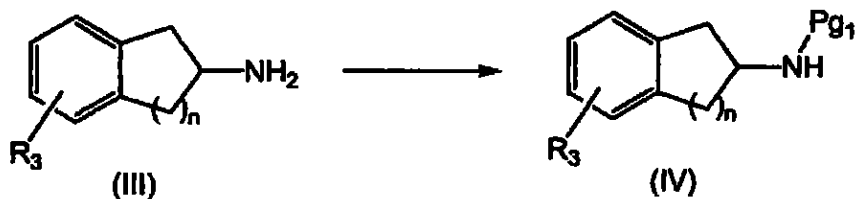
en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó y arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C₃₋₁₀ ó heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀; cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR₈, (CH₂)_mNH(CO)R₈ ó (CH₂)_mCO₂R₈; en donde cada uno de R_a, R_b, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6; alternatively, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlaza en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ sea diferente de CF₃; cada uno de

10

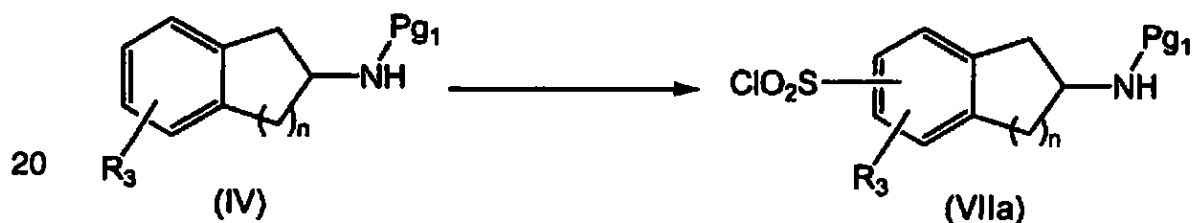
15

20

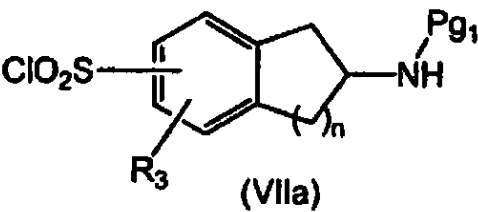
R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; R_4 es H o $-(\text{alquileo de cadena recta con } C_{1-5})R_{15}$; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , $[\text{di}(\text{alquilo de } C_{1-2})\text{amino}](\text{alquileo de } C_{1-6})-$, $(\text{alcoxiacilo de } C_{1-3})(\text{alquileo de } C_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-8} , alquenilo de C_{3-7} ó alquinilo de C_{3-8} ; en
 5 donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono; alternatively, R_4 es $-(\text{alquileo de } C_{1-5} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-8} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3
 10 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende



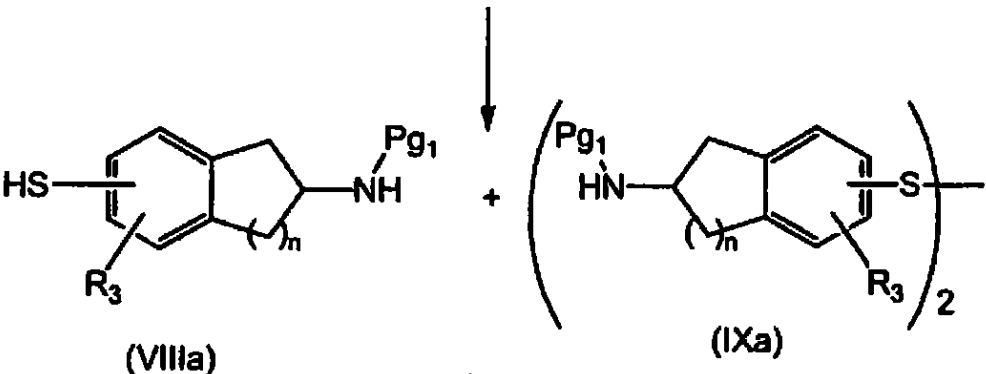
15 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte a ClSO_3H ;



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con ClSO_3H , para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIa);



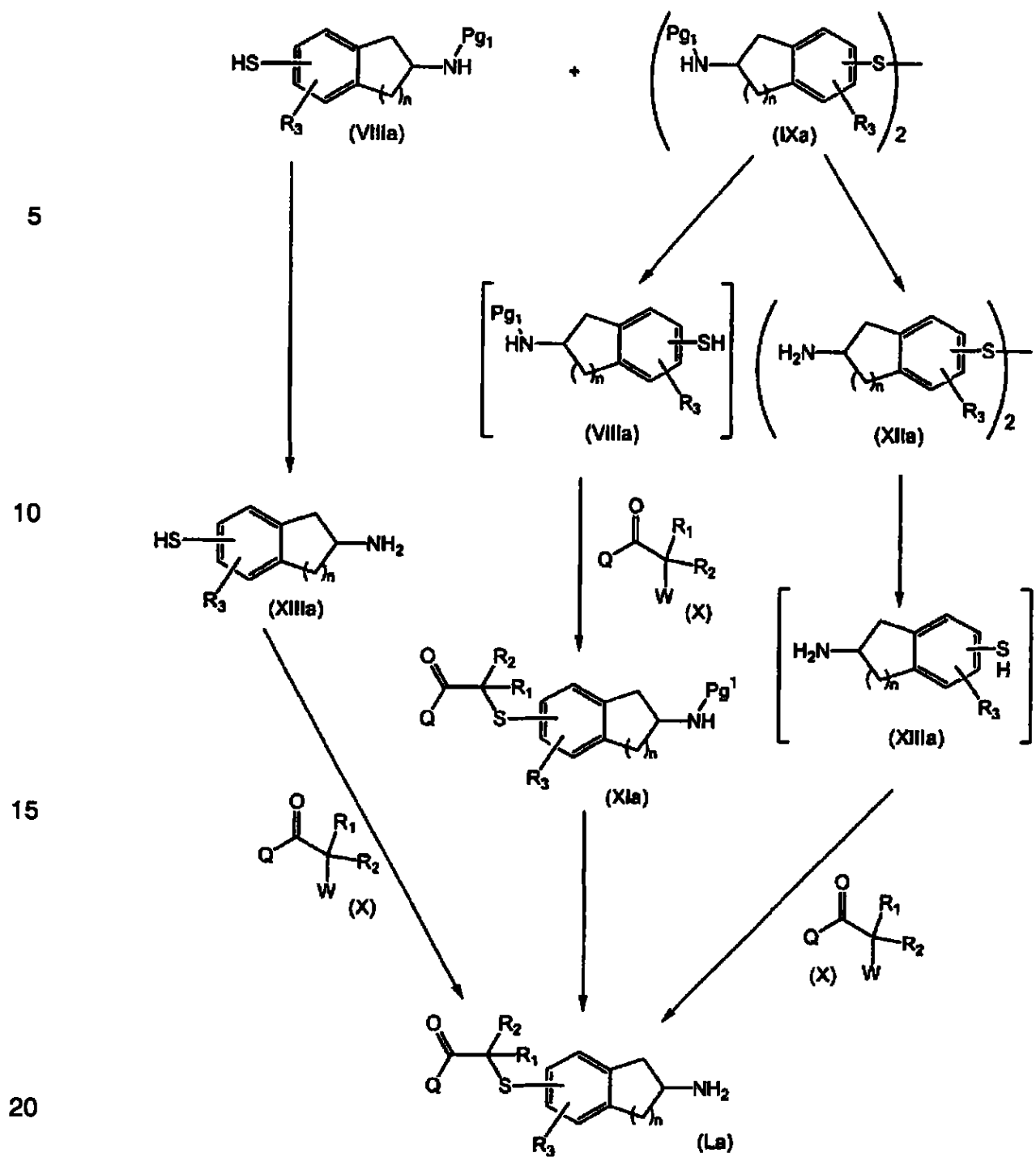
5



10 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIIa) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VIIa), para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIIIa) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IXa);

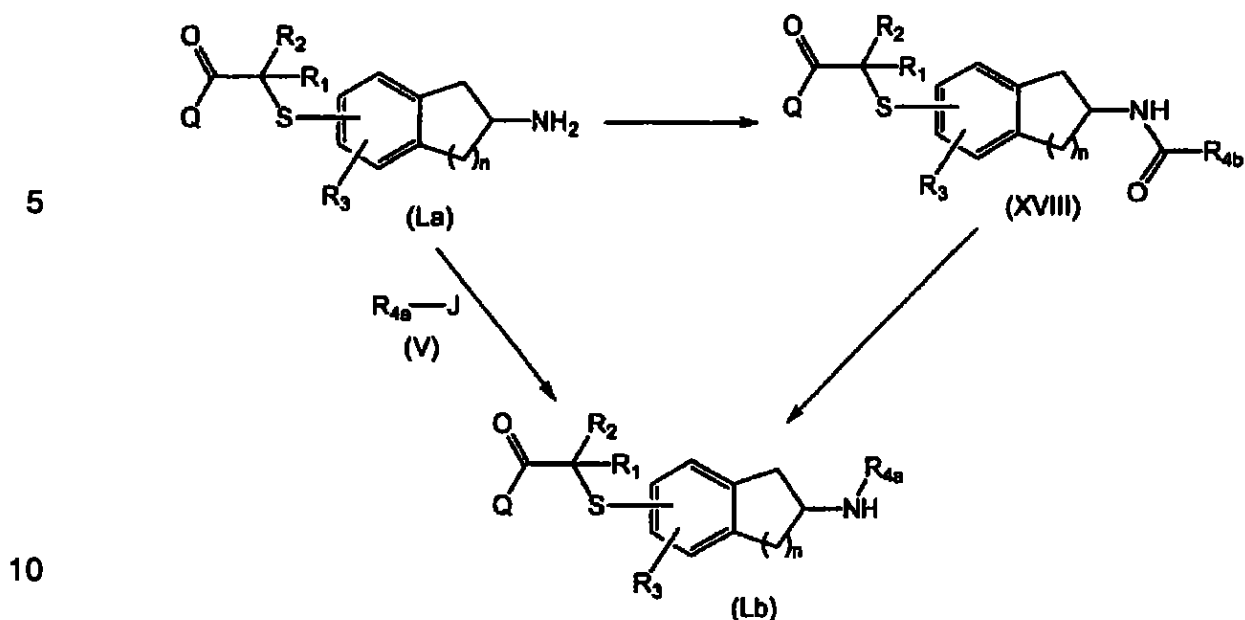
15

20



desproteger el compuesto de la fórmula (VIIIa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IXa), para producir el correspondiente compuesto de

la fórmula (XIIa); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIa) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Cl, Br ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (La); alternatively, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IXa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIIIa), con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IXa), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIIa); luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIIIa) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIa), y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIa), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (La); alternatively todavía, desproteger el compuesto de la fórmula (IXa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIIIa), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIa); luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIa) con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XIIa), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIa); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIa) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (La);

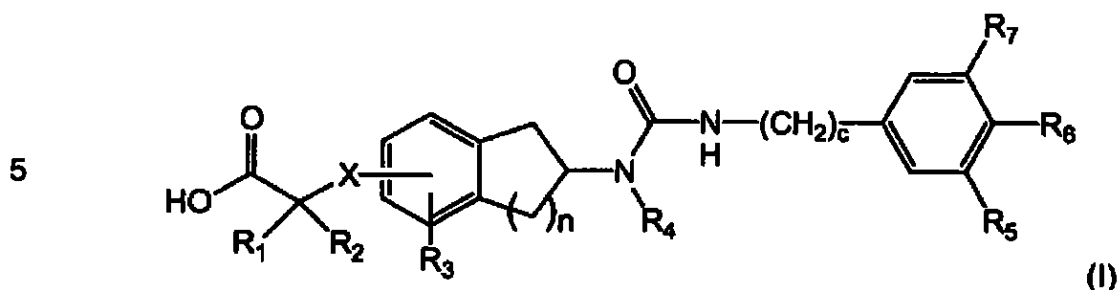


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (La) con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, para producir el correspondiente

15 compuesto de la fórmula (Lb); alternatively, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (La) con un agente de acilación adecuadamente sustituido capaz de unir un grupo $-C(O)-R_{4b}$ en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (La), en donde R_{4b} se selecciona de (alquileo de cadena recta con C_1-C_4) R_{15} ó (alquileo de C_{1-4} de cadena recta) R_{16} , en la presencia de una

20 base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XVIII); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XVIII) con un agente reductor capaz de reducir la amida en el compuesto de la fórmula (XVIII), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lb).

14.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



o una sal, éster con C₁₋₆ ó amida con C₁₋₆ farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de

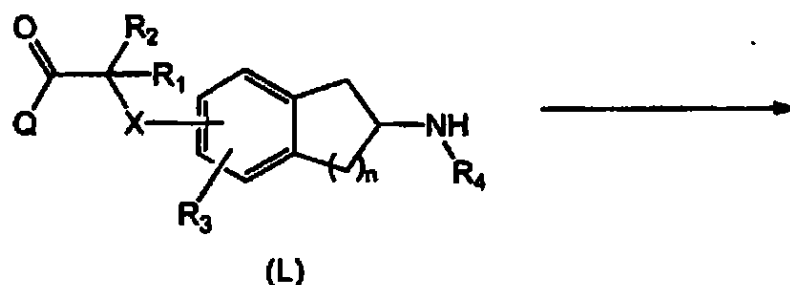
10 C₁₋₆, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR₈, (CH₂)_mNH(CO)R₈ ó (CH₂)_mCO₂R₈; en donde cada uno de R_a, R_b, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6; alternatively, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando

15 n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ sea

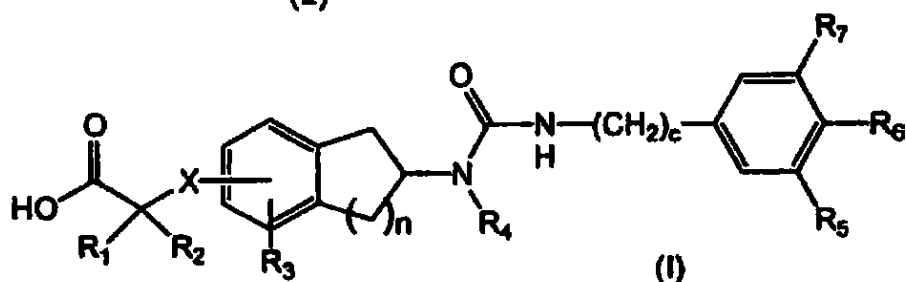
20 diferente de CF₃; cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente alquilo de C₁₋₆; R₄ es H o -(alquilenos de cadena recta con C₁₋₅)R₁₅; en donde R₁₅ es H, alquilo de C₁₋₇, [di(alquilo de C₁₋₂)amino](alquilenos de C₁₋₆)-, (alcoxiacilo de C₁₋₃)(alquilenos de C₁₋₆)-, alcoxi de C₁₋₆, alquilenilo de C₃₋₇ ó alquilenilo de C₃₋₈; en

~~170~~
170

donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono; alternatively, R_4 es -
(alquileo de C_{1-5} de cadena recta) R_{16} ; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-8} ó
un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos
seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R_5 y
5 R_7 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro,
 COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxí, fenilo, $NR_{11}R_{12}$ ó un
heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de
N, O, y S; R_6 se selecciona de alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{13} ,
 $COOR_{13}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxí, fenilo, $NR_{13}R_{14}$ ó un
10 heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de
N, O, y S; alternatively, R_5 y R_6 ó R_6 y R_7 se pueden tomar conjuntamente
para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de
alquileo de C_{3-4} , alquilenilo de C_{3-4} ó $(CH_{1-2})_pN(CH_{1-2})_q$; p es un número
entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es
15 al menos 2; cada uno de R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente H ó alquilo
de C_{1-6} ; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y
heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes
seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxí
o metoxi; que comprende el procedimiento de la reivindicación 13, y que
20 comprende además



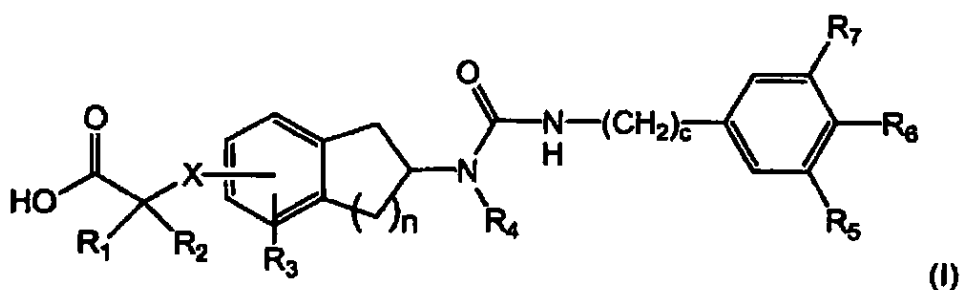
5



10 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (L), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (I).

15.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)

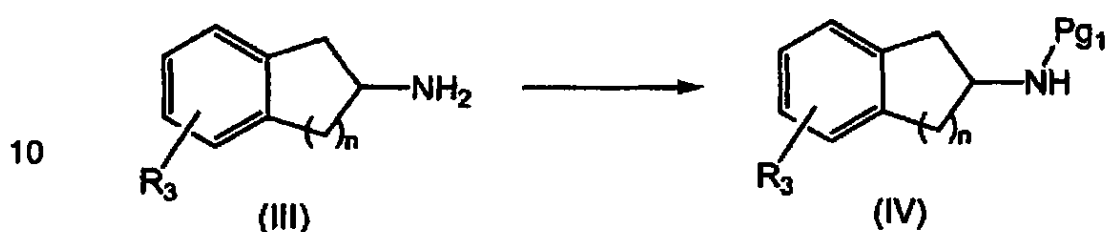
15



o una sal, éster con C_{1-6} ó amida con C_{1-6} farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_8$, $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ó $(CH_2)_mCO_2R_8$; en donde cada uno de R_a , R_b , y R_8 es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; y m es un número entero de 1 a 6; alternatively, R_1 y R_2 se toman conjuntamente

con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R^3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} , halo, alquilo de C_{1-6} , NR_9R_{10} , $NHCOR_{10}$, $CONHR_{10}$ ó $COOR_{10}$; y R_3 es orto o meta para X ; siempre que R_3 sea diferente de CF_3 ; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; R_4 es H o $-(\text{alquileo de cadena recta con } C_{1-5})R_{15}$; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , $[\text{di}(\text{alquilo de } C_{1-2})\text{amino}](\text{alquileo de } C_{1-6})-$, $(\text{alcoxiacilo de } C_{1-3})(\text{alquileo de } C_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-6} , alqueno de C_{3-7} ó alquino de C_{3-8} ; en donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono; alternatively, R_4 es $-(\text{alquileo de } C_{1-5} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-8} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R_5 y R_7 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxilo, fenilo, $NR_{11}R_{12}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; R_8 se selecciona de alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{13} , $COOR_{13}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxilo, fenilo, $NR_{13}R_{14}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; alternatively, R_5 y R_6 ó R_6 y R_7 se pueden tomar conjuntamente para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de

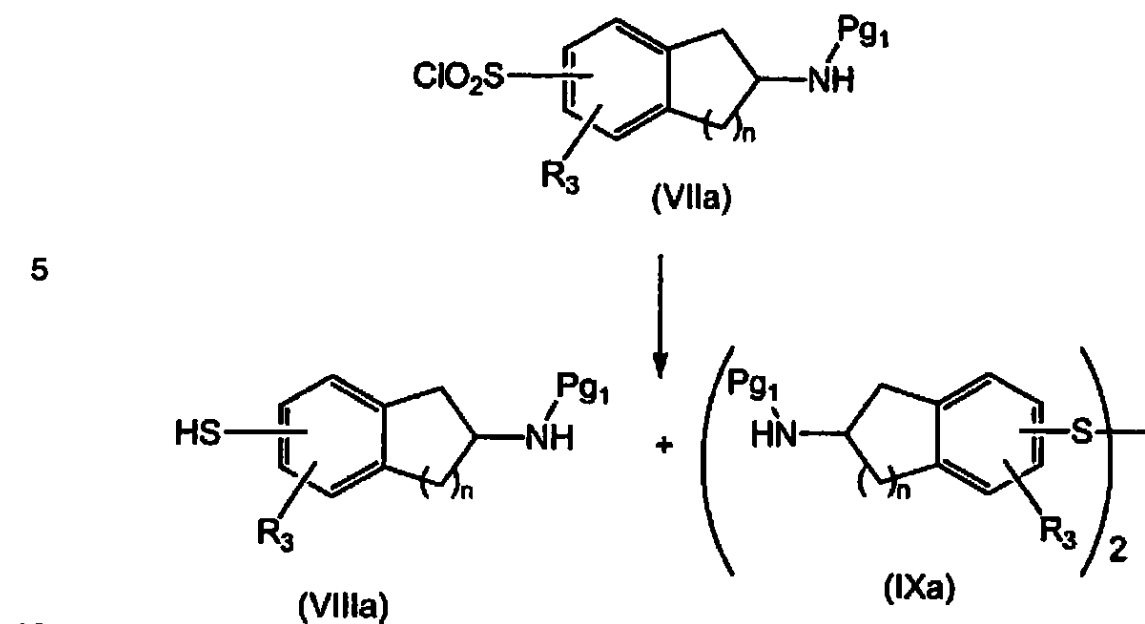
alquileo de C_{3-4} , alquenileno de C_{3-4} ó $(CH_{1-2})_pN(CH_{1-2})_q$; p es un número entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es al menos 2; cada uno de R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende



hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (IV), en donde Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno el cual es inerte a $ClSO_3H$;



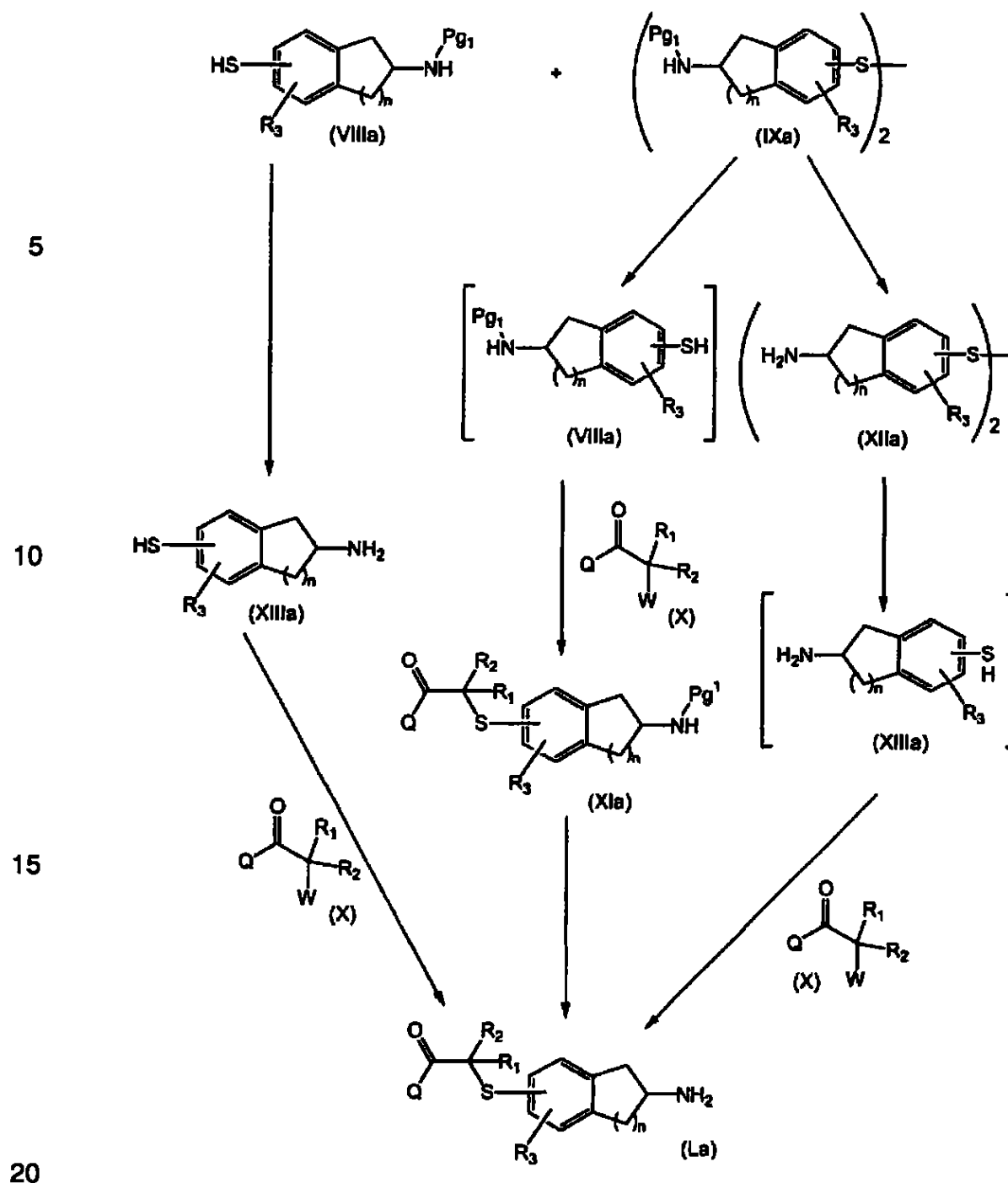
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con $ClSO_3H$, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIa);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIIa) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (VIIa), para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (VIIIa) y el correspondiente compuesto de la fórmula (IXa);

15

20



desproteger el compuesto de la fórmula (VIIa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (IXa), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIa); luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIa)

con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈,
5 cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están unidos para formar heteroarilo de C₃₋₁₀ o heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀; y en donde W es Cl, Br ó I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (La); alternatively, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula
10 (IXa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIIIa), con un agente reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (IXa), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VIIIa); luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIIIa) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde Q se selecciona del grupo
15 que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están unidos para formar heteroarilo de C₃₋₁₀ o heterocíclico no
20 aromático con C₃₋₁₀; en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o

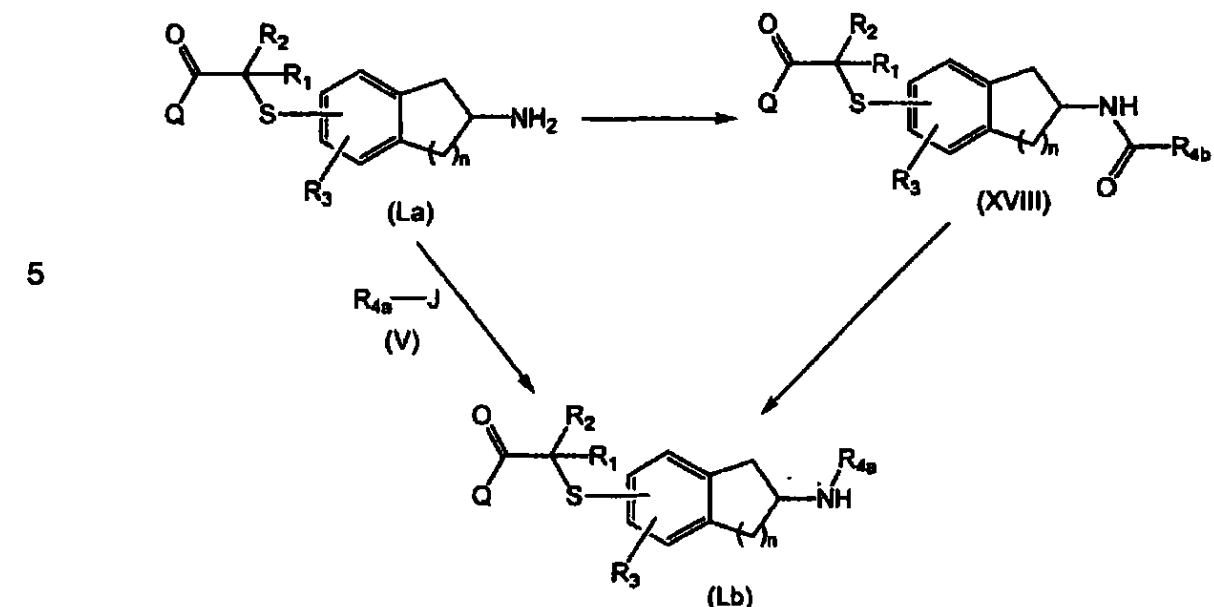
Pg^3 y Pg^4 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están unidos para formar heteroarilo de C_{3-10} o heterocíclico no aromático con C_{3-10} ; y en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIa), y luego hacer

5 reaccionar el compuesto de la fórmula (XIa), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (La); alternatively todavía, desproteger el compuesto de la fórmula (IXa), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (VIIIa), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIa); luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIa) con un agente

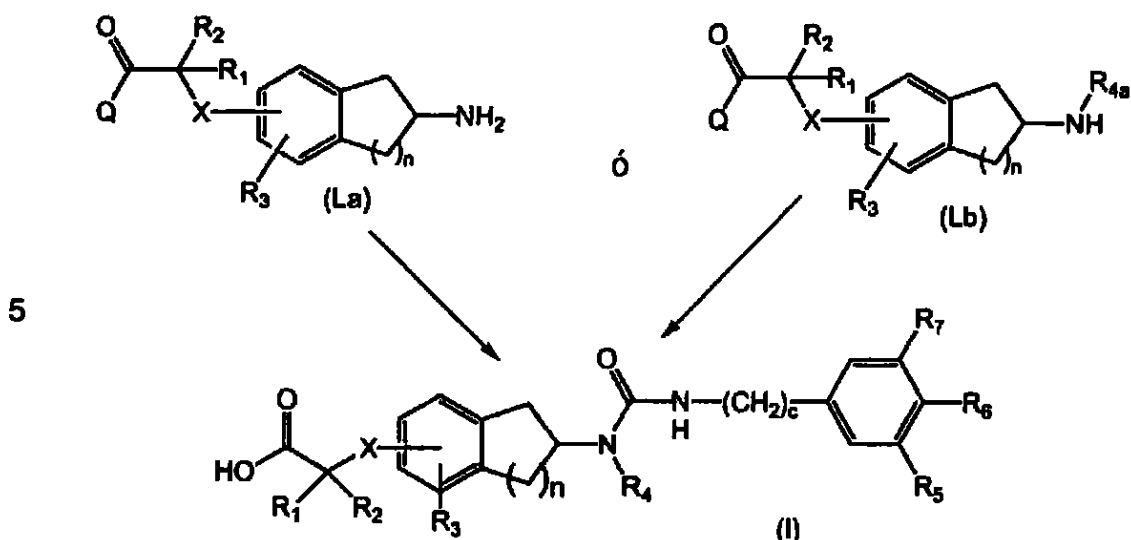
10 reductor capaz de reducir el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XIIa), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIa); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIa) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg^2 , NH_2 y $N(Pg^3Pg^4)$; en donde Pg^2 es un grupo

15 protector de ácido carboxílico; y en donde Pg^3 y Pg^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} ó arilo; o Pg^3 y Pg^4 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están unidos para formar heteroarilo de C_{3-10} o heterocíclico no aromático con C_{3-10} ; y en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base,

20 para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (La);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (La) con un compuesto de la fórmula (V) adecuadamente sustituido, en donde R_{4a} es R_4 diferente de hidrógeno y en donde J es Br, Cl ó I, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lb); alternatively, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (La) con un agente de acilación adecuadamente sustituido capaz de unir un grupo $-C(O)-R_{4b}$ en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (La), en donde R_{4b} se selecciona de (alquileo de cadena recta con C_1-C_4) R_{15} ó (alquileo de C_{1-4} de cadena recta) R_{16} , en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XVIII); y luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XVIII) con un agente reductor capaz de reducir la amida en el compuesto de la fórmula (XVIII), para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lb);



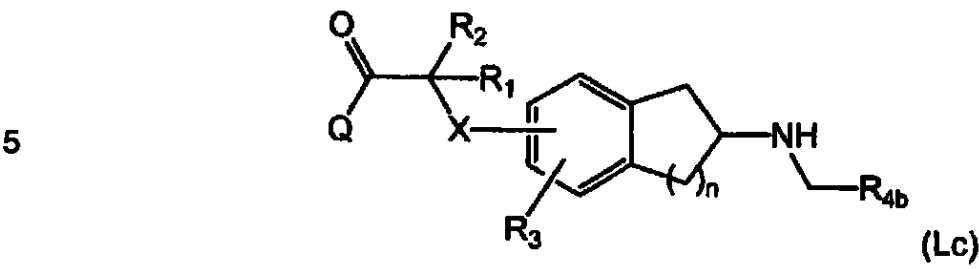
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (La) o el compuesto de la fórmula (Lb), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (I).

16.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque Q es OPg^2 , Pg^2 es t-butilo, X es S, R_1 es metilo, R_2 es metilo, el grupo $-X-C(R_1R_2)-C(O)-Q$ se enlaza en la posición 5, R_3 es hidrógeno, n es 1 y R_4 es etilo.

17.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque X es S, R_1 es metilo, R_2 es metilo, el grupo $-X-C(R_1R_2)-C(O)-OH$ se enlaza en la posición 5, R_3 es hidrógeno, n es 1, R_4 es etilo, c es 0, R_5 es hidrógeno, R_6 es trifluorometoxi y R_7 es hidrógeno.

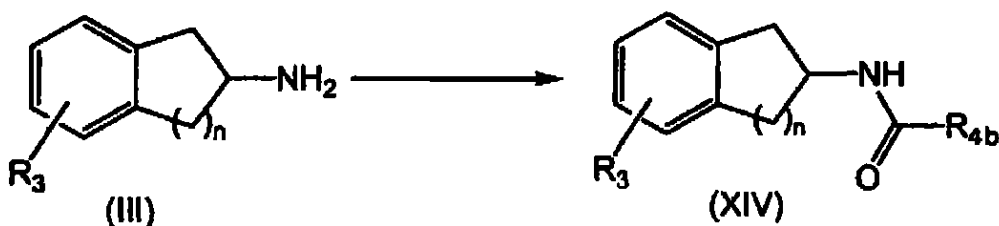
18.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque X es S, R_1 es metilo, R_2 es metilo, el grupo $-X-C(R_1R_2)-C(O)-OH$ se enlaza en la posición 5, R_3 es hidrógeno, n es 1, R_4 es etilo, c es 0, R_5 es hidrógeno, R_6 es trifluorometoxi y R_7 es hidrógeno.

19.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Lc)

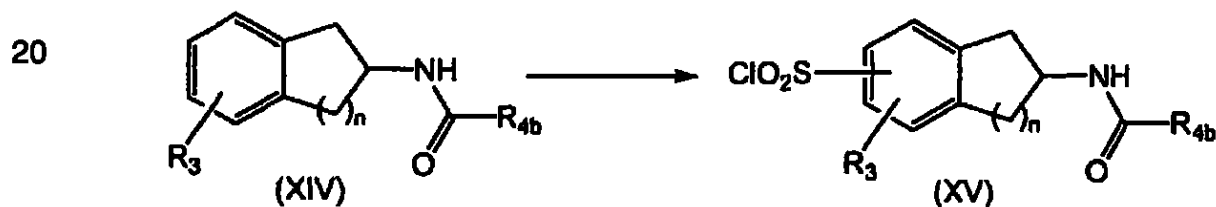


en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C₃₋₁₀ ó heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀; cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR_a, (CH₂)_mNH(CO)R_a ó (CH₂)_mCO₂R_a; en donde cada uno de R_a, R_b, y R_a es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6; alternatively, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X está enlazado en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X está enlazado en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X esté enlazado en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y está enlazado en la posición 7; R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ sea

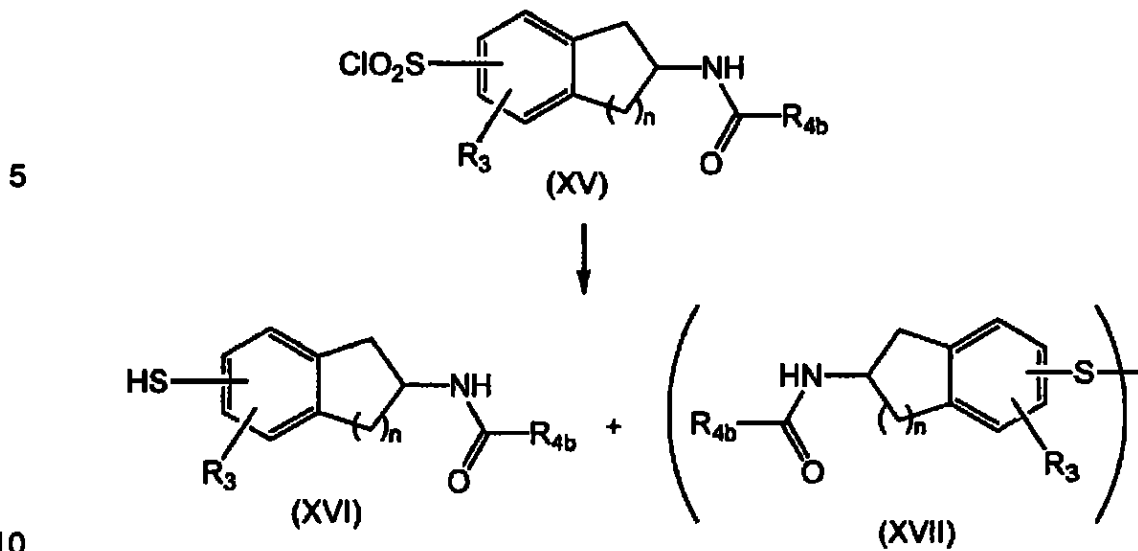
- diferente de CF_3 ; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; R_4 es H o $-(\text{alquileo de cadena recta con } \text{C}_{1-5})\text{R}_{15}$; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , $[\text{di}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-2})\text{amino}](\text{alquileo de } \text{C}_{1-6})-$, $(\text{alcoxiacilo de } \text{C}_{1-3})(\text{alquileo de } \text{C}_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-7} ó alquinilo de C_{3-8} ; en donde R_{4b} tiene no más de 8 átomos de carbono; alternatively, R_{4b} es $-(\text{alquileo de } \text{C}_{1-4} \text{ de cadena recta})\text{R}_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-6} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende



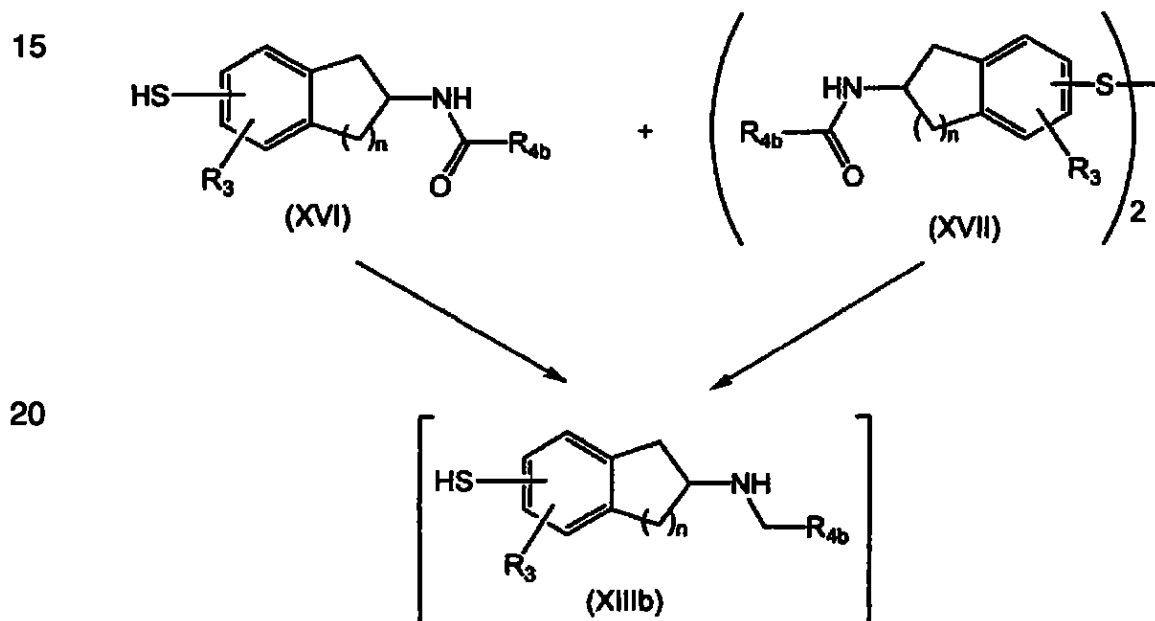
- hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, con agente de acilación adecuadamente sustituido, capaz de unir un grupo $\text{C}(\text{O})\text{R}_{4b}$ en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (III), en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIV);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) con ClSO_3H , para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XV);



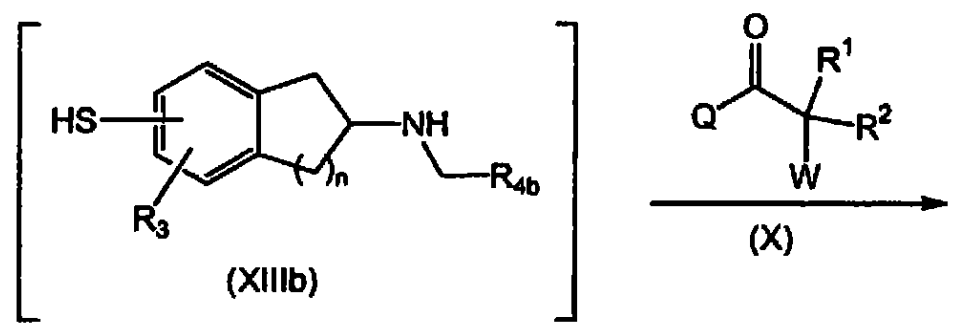
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XV) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (XV), para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (XVI) y el correspondiente compuesto de la fórmula (XVII);



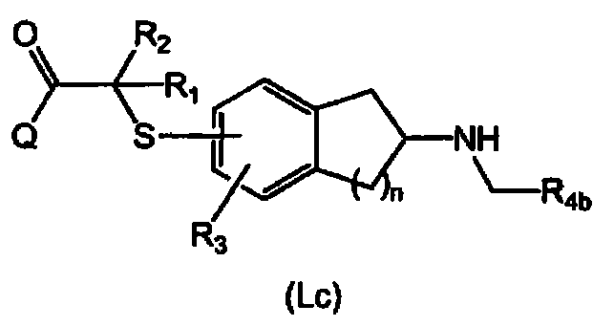
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XVI), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (XVII), con un agente reductor capaz de reducir la amida en el compuesto de la fórmula (XVI), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb); alternatively, hacer
5 reaccionar el compuesto de la fórmula (XVII), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (XVI), con un agente reductor capaz de reducir la amida y el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XVII), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb);

10

15



20

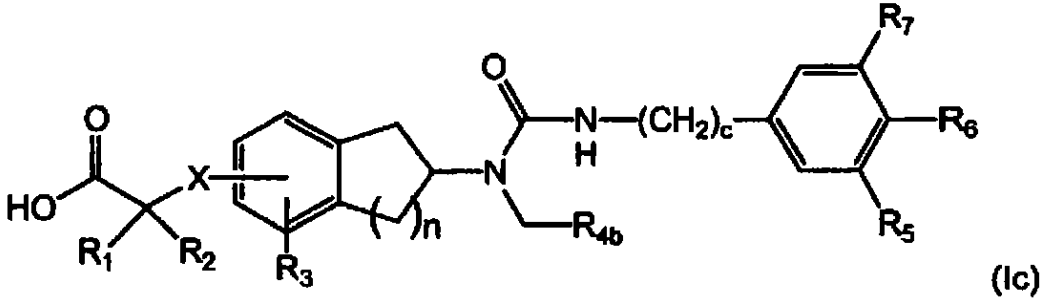


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIb) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido en donde W es Br, Cl ó I, en la

presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lc).

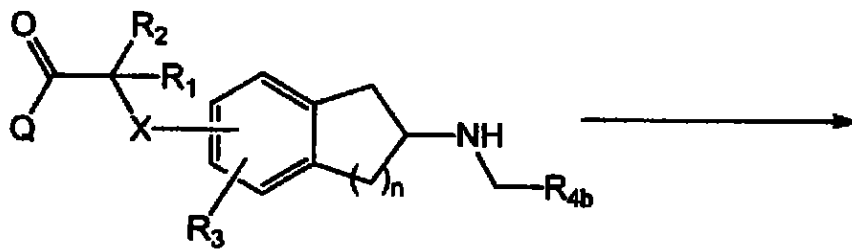
20.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (lc)

5



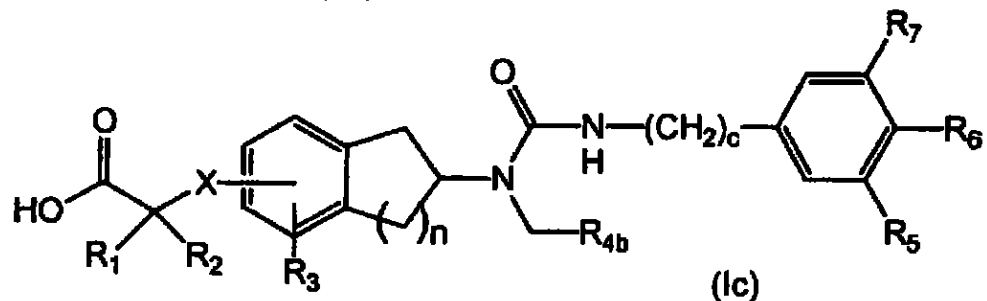
o una sal, éster con C₁₋₆ ó amida con C₁₋₆ farmacéuticamente aceptable del
 10 mismo, en donde cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR₈, (CH₂)_mNH(CO)R₈ ó (CH₂)_mCO₂R₈; en donde cada uno de R_a, R_b, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6; alternatively, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un
 15 cicloalquilo de C₃₋₇; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀,
 20 CONHR₁₀ ó COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ sea diferente de CF₃; cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente alquilo de C₁₋₆; R_{4b} es -(alquilenos de cadena recta con C₁₋₄)R₁₅; en donde R₁₅ es H, alquilo de C₁₋₇, [di(alquilo de C₁₋₂)amino](alquilenos de C₁₋₆)-, (alcoxiacilo de C₁₋

3)(alquileo de C₁₋₆)-, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₃₋₇ ó alquino de C₃₋₈; en
 donde R_{4b} tiene no más de 8 átomos de carbono; alternatively, R_{4b} es -
 (alquileo de C₁₋₄ de cadena recta)R₁₆; en donde R₁₆ es cicloalquilo de C₃₋₆ ó
 un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos
 5 seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R₅ y
 R₇ se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁₋₆, halo, ciano, nitro,
 COR₁₁, COOR₁₁, alcoxi de C₁₋₄, alquilio de C₁₋₄, hidroxi, fenilo, NR₁₁R₁₂ ó un
 heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de
 N, O, y S; R₆ se selecciona de alquilo de C₁₋₆, halo, ciano, nitro, COR₁₃,
 10 COOR₁₃, alcoxi de C₁₋₄, alquilio de C₁₋₄, hidroxi, fenilo, NR₁₃R₁₄ ó un
 heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de
 N, O, y S; alternatively, R₅ y R₆ ó R₆ y R₇ se pueden tomar conjuntamente
 para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de
 alquileo de C₃₋₄, alqueno de C₃₋₄ ó (CH₁₋₂)_pN(CH₁₋₂)_q; p es un número
 15 entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es
 al menos 2; cada uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente H ó alquilo
 de C₁₋₆; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y
 heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxi
 20 o metoxi; que comprende el procedimiento de la reivindicación 19, y que
 comprende además



5

(Lc)



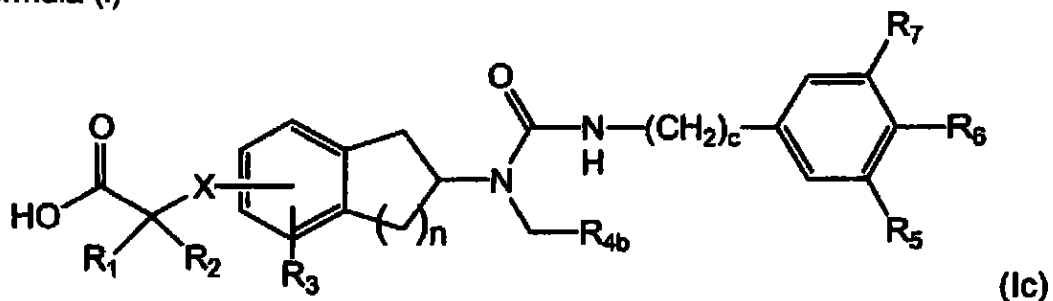
(Ic)

10

hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Lc), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Ic).

21.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)

15



(Ic)

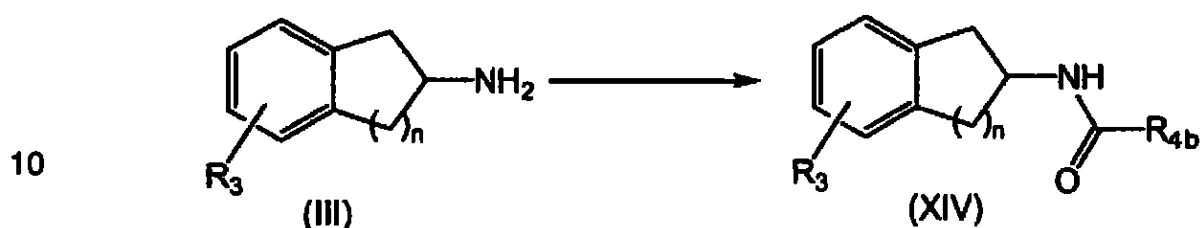
o una sal, éster con C_{1-6} ó amida con C_{1-6} farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_8$, $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ó $(CH_2)_mCO_2R_8$; en donde cada uno de R_a , R_b , y R_8 es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; y m es un número entero de 1 a 6; alternatively, R_1 y R_2 se toman conjuntamente

20

con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ sea diferente de CF₃; cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente alquilo de C₁₋₆; R_{4b} es -(alquileo de cadena recta con C₁₋₄)R₁₅; en donde R₁₅ es H, alquilo de C₁₋₇, [di(alquilo de C₁₋₂)amino](alquileo de C₁₋₆)-, (alcoxiacilo de C₁₋₃)(alquileo de C₁₋₆)-, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₃₋₇ ó alquino de C₃₋₈; en donde R_{4b} tiene no más de 8 átomos de carbono; alternatively, R_{4b} es -(alquileo de C₁₋₄ de cadena recta)R₁₆; en donde R₁₆ es cicloalquilo de C₃₋₆ ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R₅ y R₇ se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁₋₆, halo, ciano, nitro, COR₁₁, COOR₁₁, alcoxi de C₁₋₄, alquiltio de C₁₋₄, hidroxí, fenilo, NR₁₁R₁₂ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; R₈ se selecciona de alquilo de C₁₋₆, halo, ciano, nitro, COR₁₃, COOR₁₃, alcoxi de C₁₋₄, alquiltio de C₁₋₄, hidroxí, fenilo, NR₁₃R₁₄ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; alternatively, R₅ y R₆ ó R₆ y R₇ se pueden tomar conjuntamente para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de

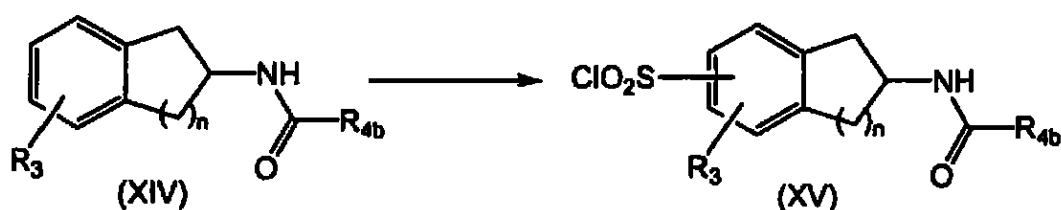
alquileo de C₃₋₄, alquenileno de C₃₋₄ ó (CH₁₋₂)_pN(CH₁₋₂)_q; p es un número entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es al menos 2; cada uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y

5 heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende



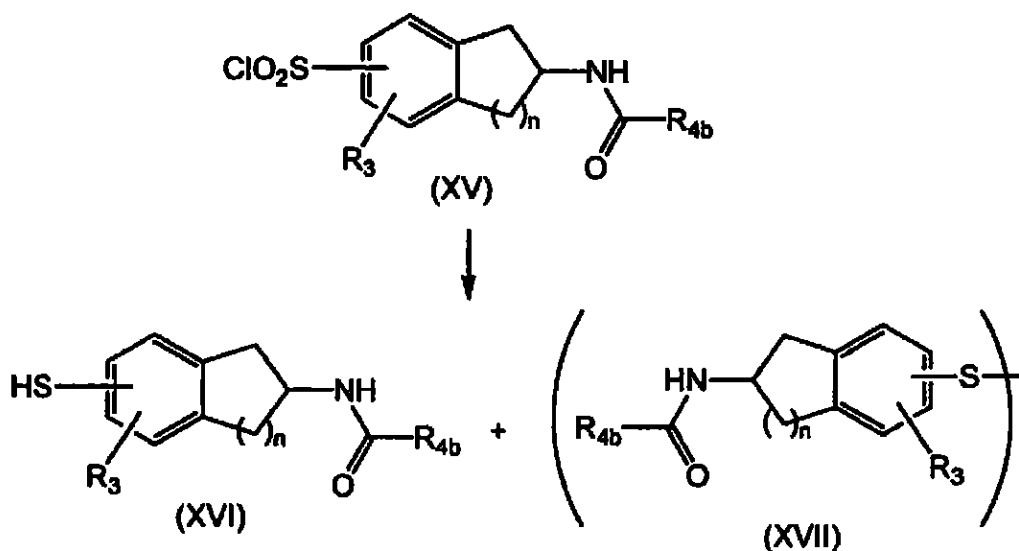
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, con agente de acilación adecuadamente sustituido, capaz de unir un grupo -C(O)-R_{4b} en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (III), en la presencia de

15 una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIV);



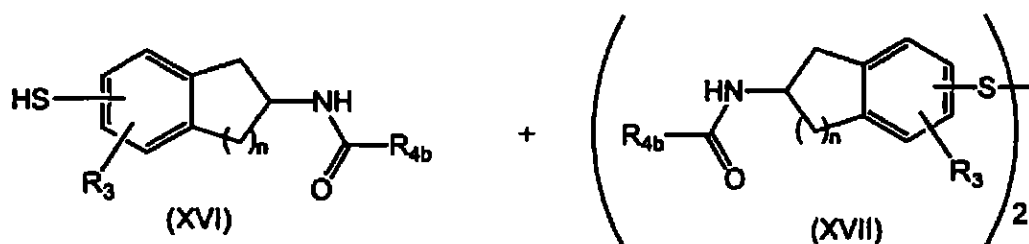
20 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) con ClSO₃H, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XV);

5

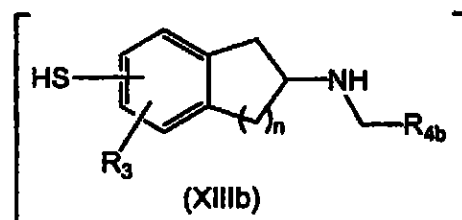


- 10 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XV) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo en el compuesto de la fórmula (XV), para producir una mezcla del correspondiente compuesto de la fórmula (XVI) y el correspondiente compuesto de la fórmula (XVII);

15



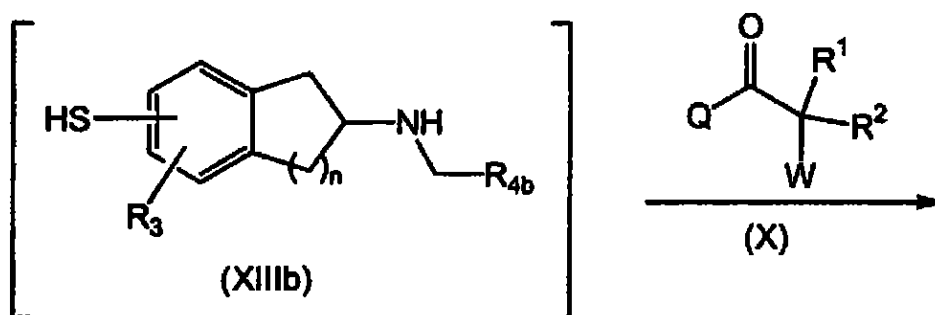
20



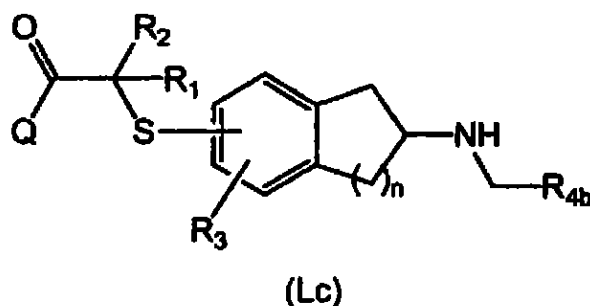
hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XVI), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (XVII), con un agente reductor capaz de reducir la amida en el compuesto de la fórmula (XVI), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb); alternatively, hacer

5 reaccionar el compuesto de la fórmula (XVII), aislado o en una mezcla con el compuesto de la fórmula (XVI), con un agente reductor capaz de reducir la amida y el disulfuro en el compuesto de la fórmula (XVII), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb);

10

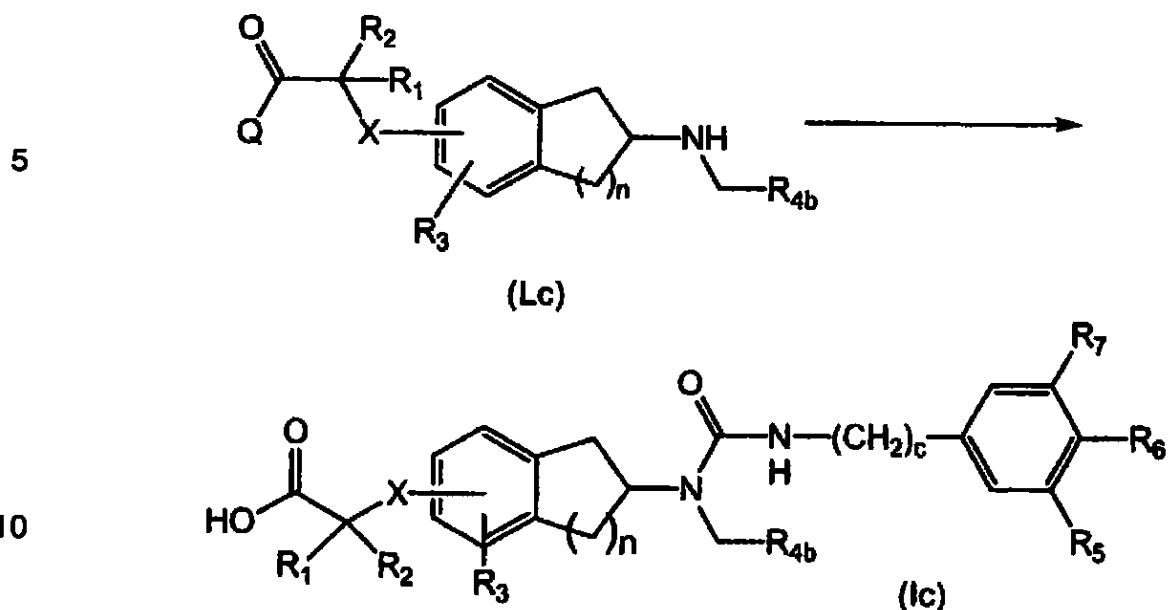


15



20 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIb) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo

protector de ácido carboxílico; y en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lc);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Lc), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (lc).

22.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque Q es OPg², Pg² es t-butilo, X es S, R₁ es metilo, R₂ es metilo, el grupo -X-C(R₁R₂)-C(O)-Q se enlaza en la posición 5, R₃ es hidrógeno, n es 1 y R₄ es etilo.

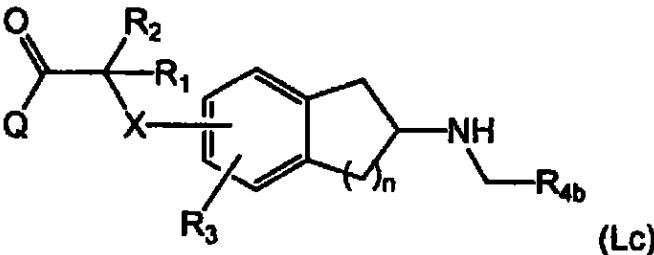
23.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque X es S, R₁ es metilo, R₂ es metilo, el grupo -X-C(R₁R₂)-C(O)-OH se enlaza en la posición 5, R₃ es hidrógeno, n es 1, R₄ es etilo, c es 0, R₅ es hidrógeno, R₆ es trifluorometoxi y R₇ es hidrógeno.

24.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque X es S, R₁ es metilo, R₂ es metilo, el grupo -X-

C(R₁R₂)-C(O)-OH se enlaza en la posición 5, R₃ es hidrógeno, n es 1, R₄ es etilo, c es 0, R₅ es hidrógeno, R₆ es trifluorometoxi y R₇ es hidrógeno.

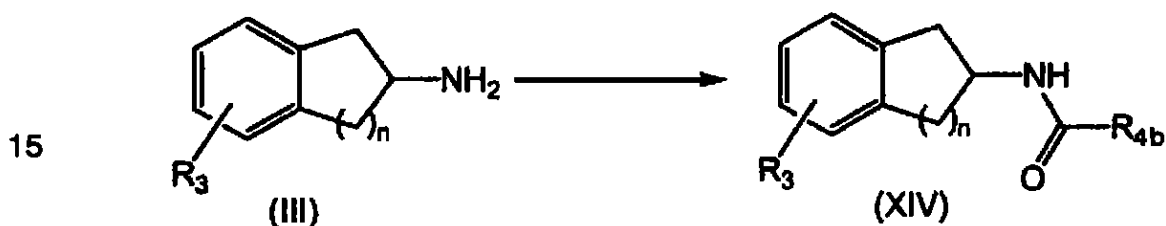
25.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Lc)

5



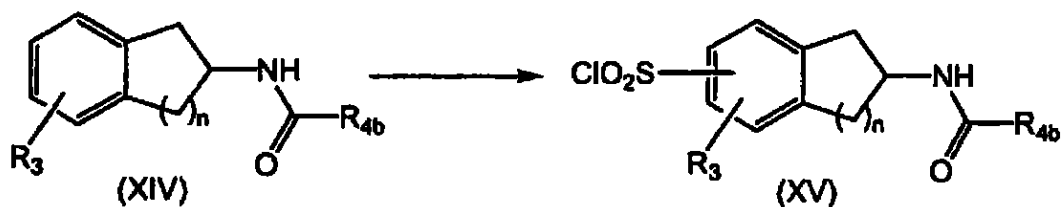
en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y en
10 donde Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ ó arilo; o Pg³ y Pg⁴ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C₃₋₁₀ ó heterocíclico no aromático con C₃₋₁₀; cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR₈,
15 (CH₂)_mNH(CO)R₈ ó (CH₂)_mCO₂R₈; en donde cada uno de R_a, R_b, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6; alternativamente, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la
20 posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀;

y R_3 es orto o meta para X; siempre que R_3 no sea CF_3 ; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; R_{4b} es -(alquileo de cadena recta con C_{1-4}) R_{15} ; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , [di(alquilo de C_{1-2})amino](alquileo de C_{1-6})-, (alcoxiacilo de C_{1-3})(alquileo de C_{1-6})-, alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-7} ó alquinilo de C_{3-8} ; en donde R_{4b} tiene no más de 8 átomos de carbono; alternatively, R_{4b} es -(alquileo de C_{1-4} de cadena recta) R_{16} ; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-6} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende

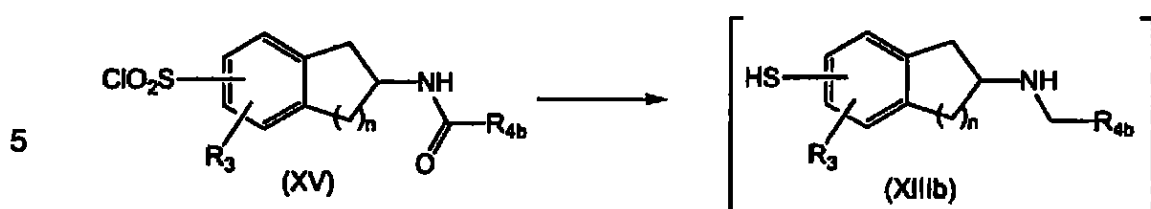


hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, con agente de acilación adecuadamente sustituido, capaz de unir un grupo -C(O)- R_{4b} en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (III), en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIV);

20

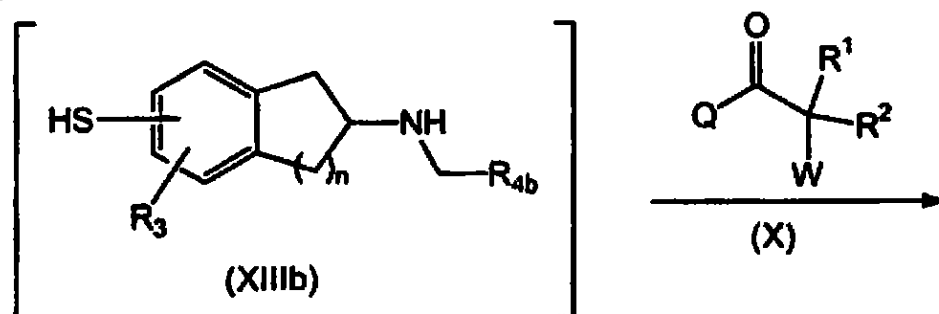


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) con ClSO_3H , para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XV);

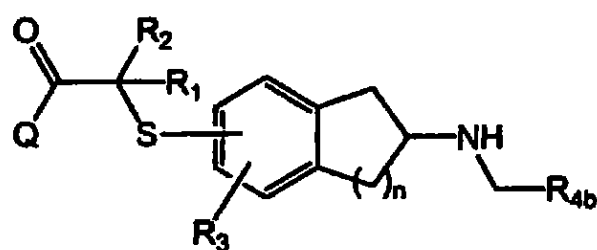


hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XV) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo y el grupo amida en el compuesto de la fórmula (XV), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula

10 (XIIIb);

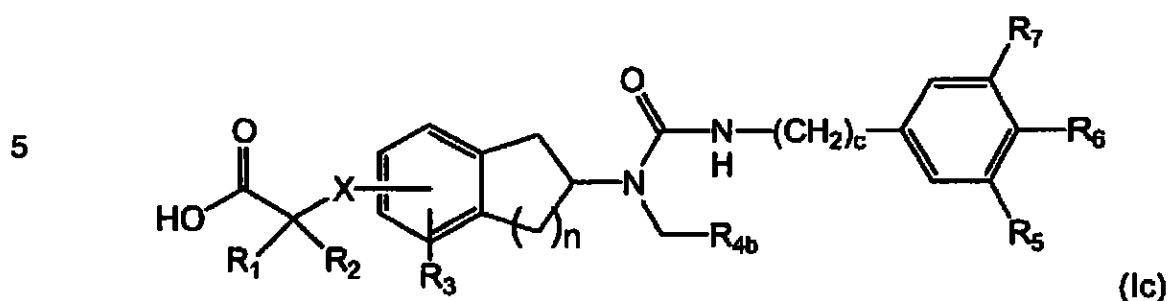


15



20 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIb) con un compuesto de la fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde W es Br, Cl ó I, en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Lc).

26.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ic)



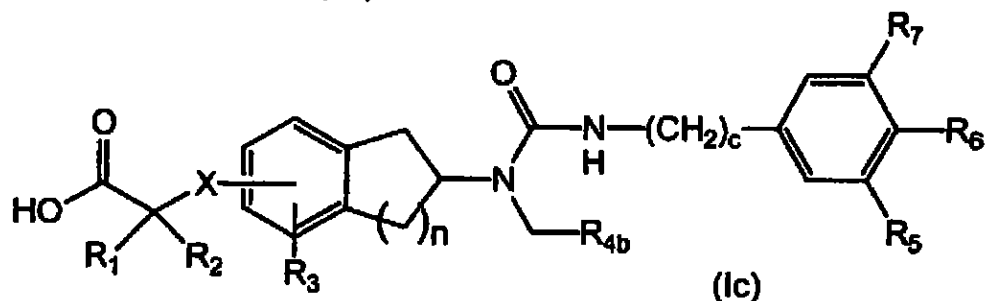
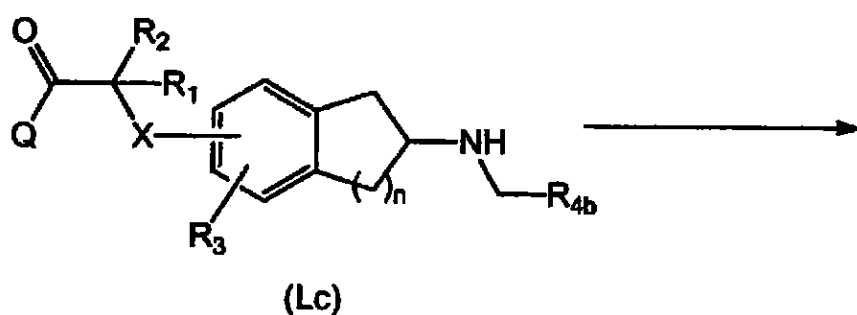
o una sal, éster con C₁₋₆ ó amida con C₁₋₆ farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR₈, (CH₂)_mNH(CO)R₈ ó (CH₂)_mCO₂R₈; en donde

10 cada uno de R_a, R_b, y R₈ es independientemente H ó alquilo de C₁₋₆; y m es un número entero de 1 a 6; alternatively, R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C₃₋₇; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando

15 n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R³ es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R₃ es H, alcoxi de C₁₋₃, alquiltio de C₁₋₃, halo, alquilo de C₁₋₆, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀ ó COOR₁₀; y R₃ es orto o meta para X; siempre que R₃ sea

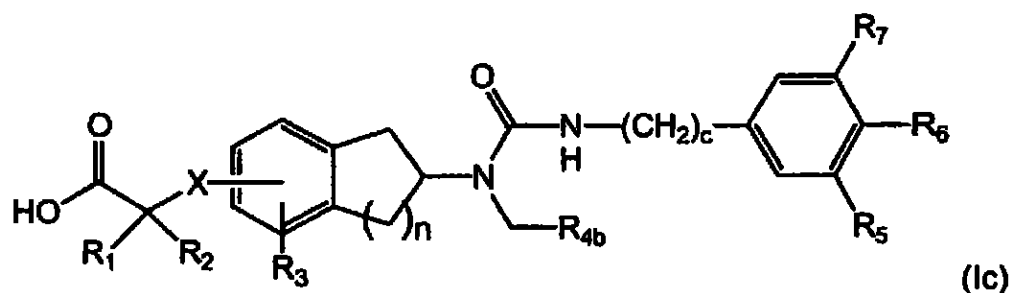
20 diferente de CF₃; cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente alquilo de C₁₋₆; R_{4b} es -(alquilenos de cadena recta con C₁₋₄)R₁₅; en donde R₁₅ es H, alquilo de C₁₋₇, [di(alquilo de C₁₋₂)amino](alquilenos de C₁₋₆)-, (alcoxiacilo de C₁₋₃)(alquilenos de C₁₋₆)-, alcoxi de C₁₋₆, alqueno de C₃₋₇ ó alquino de C₃₋₈; en

donde R_{4b} tiene no más de 8 átomos de carbono; alternatively, R_{4b} es -
(alquileo de C_{1-4} de cadena recta) R_{16} ; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-6} ó
un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos
seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R_5 y
5 R_7 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro,
 COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxí, fenilo, $NR_{11}R_{12}$ ó un
heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de
N, O, y S; R_6 se selecciona de alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{13} ,
 $COOR_{13}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxí, fenilo, $NR_{13}R_{14}$ ó un
10 heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de
N, O, y S; alternatively, R_5 y R_6 ó R_6 y R_7 se pueden tomar conjuntamente
para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de
alquileo de C_{3-4} , alquilenilo de C_{3-4} ó $(CH_{1-2})_pN(CH_{1-2})_q$; p es un número
entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es
15 al menos 2; cada uno de R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente H ó alquilo
de C_{1-6} ; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y
heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes
seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxí
o metoxi; que comprende el procedimiento de la reivindicación 25, y que
20 comprende además



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Lc), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Ic).

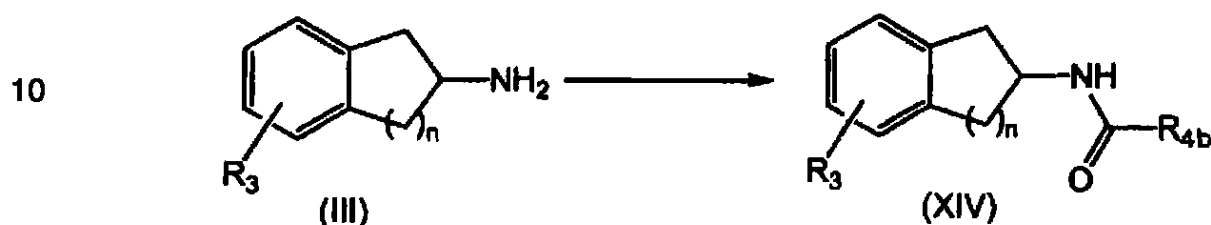
27.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



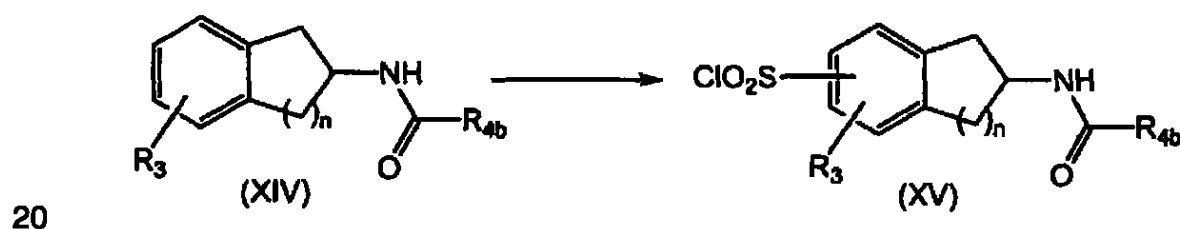
20 o una sal, éster con C_{1-6} ó amida con C_{1-6} farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, $(CH_2)_mOR_b$, $(CH_2)_mNH(CO)R_b$ ó $(CH_2)_mCO_2R_b$; en donde cada uno de R_a , R_b , y R_b es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; y m es un

número entero de 1 a 6; alternatively, R_1 y R_2 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual los mismos están unidos para formar un cicloalquilo de C_{3-7} ; n es un número entero de 1 a 2; X es S; siempre y cuando n sea 1, X se enlaza en la posición 5 ó 6; y cuando n es 2, X se enlaza en la posición 6 ó 7; siempre y cuando además n sea 2 y X se enlace en la posición 6, entonces R^3 es diferente de hidrógeno y se enlaza en la posición 7; R_3 es H, alcoxi de C_{1-3} , alquiltio de C_{1-3} , halo, alquilo de C_{1-6} , NR_9R_{10} , $NHCOR_{10}$, $CONHR_{10}$ ó $COOR_{10}$; y R_3 es orto o meta para X ; siempre que R_3 sea diferente de CF_3 ; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; R_{4b} es $-(\text{alquileo de cadena recta con } C_{1-4})R_{15}$; en donde R_{15} es H, alquilo de C_{1-7} , $[\text{di}(\text{alquilo de } C_{1-2})\text{amino}](\text{alquileo de } C_{1-6})-$, $(\text{alcoxiacilo de } C_{1-3})(\text{alquileo de } C_{1-6})-$, alcoxi de C_{1-6} , alqueno de C_{3-7} ó alquino de C_{3-8} ; en donde R_{4b} tiene no más de 8 átomos de carbono; alternatively, R_{4b} es $-(\text{alquileo de } C_{1-4} \text{ de cadena recta})R_{16}$; en donde R_{16} es cicloalquilo de C_{3-6} ó un heterociclilo no aromático, con 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; c es un número entero de 0 a 1; cada uno de R_5 y R_7 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxí, fenilo, $NR_{11}R_{12}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; R_8 se selecciona de alquilo de C_{1-6} , halo, ciano, nitro, COR_{13} , $COOR_{13}$, alcoxi de C_{1-4} , alquiltio de C_{1-4} , hidroxí, fenilo, $NR_{13}R_{14}$ ó un heterociclilo de 5-6 miembros, con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; alternatively, R_5 y R_6 ó R_6 y R_7 se pueden tomar conjuntamente

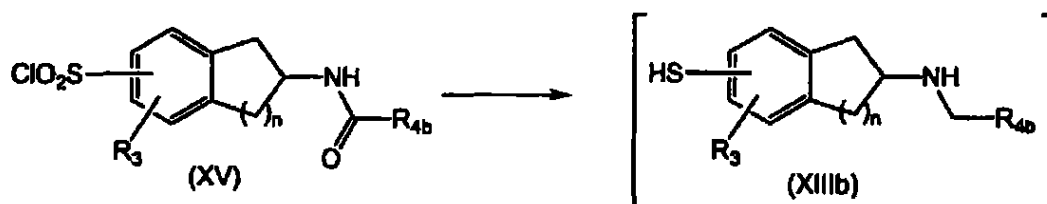
para ser una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de alquileo de C_{3-4} , alquenilo de C_{3-4} ó $(CH_{1-2})_pN(CH_{1-2})_q$; p es un número entero de 0 a 2 y q es un número entero de 1 a 3; en donde la suma (p + q) es al menos 2; cada uno de R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente H ó alquilo de C_{1-6} ; en donde cada una de las porciones anteriores de hidrocarbilo y heterocarbilo pueden sustituirse opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi; que comprende



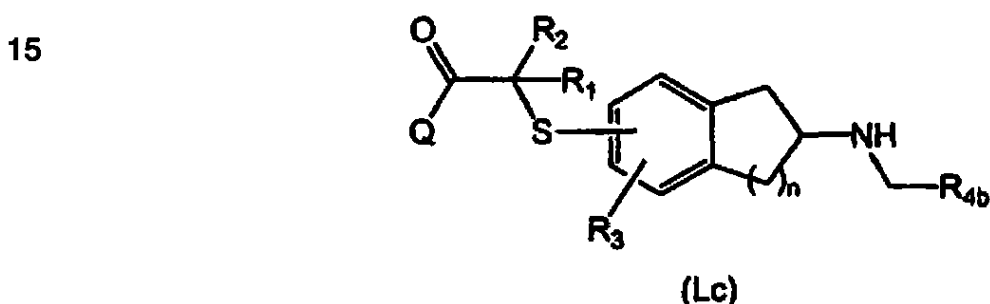
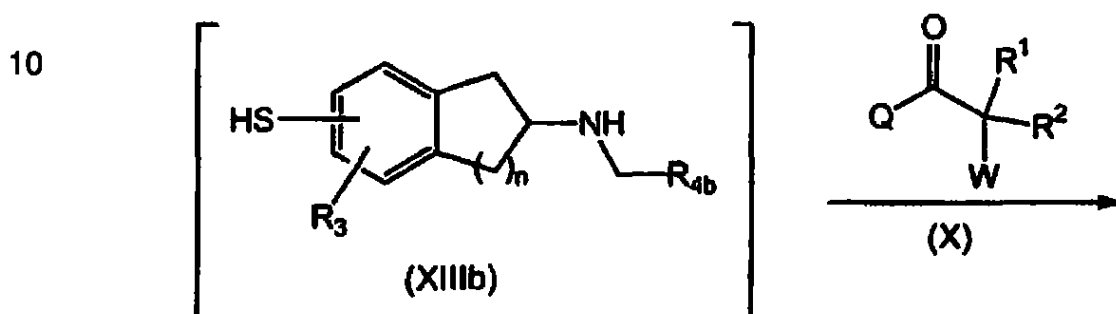
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) adecuadamente sustituido, con agente de acilación adecuadamente sustituido, capaz de unir un grupo -
 15 $\text{C}(\text{O})\text{---}\text{R}_{4b}$ en el nitrógeno del compuesto de la fórmula (III), en la presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (XIV);



hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) con ClSO_3H , para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XV);



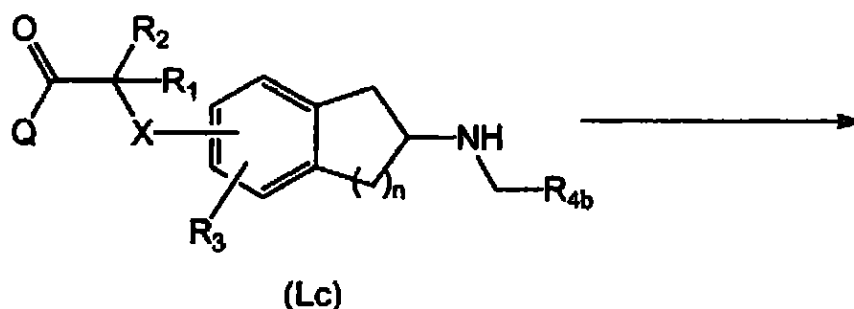
- 5 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XV) con un agente reductor capaz de reducir el grupo clorosulfonilo y el grupo amida en el compuesto de la fórmula (XV), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIIIb);



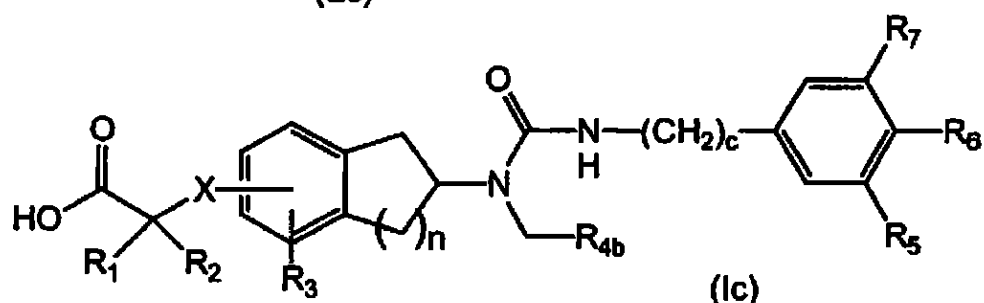
- hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIIIb) con un compuesto de la
- 20 fórmula (X) adecuadamente sustituido, en donde Q se selecciona del grupo que consiste de OH, OPg², NH₂ y N(Pg³Pg⁴); en donde Pg² es un grupo protector de ácido carboxílico; y Pg³ y Pg⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈ o arilo; o

Pg^3 y Pg^4 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados para formar un heteroarilo de C_{3-10} ó heterocíclico no aromático, con C_{3-10} ; y en donde W es Br, Cl ó I; en la presencia de una base, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Lc);

5



10



15 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Lc), para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Ic).

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque Q es OPg^2 , Pg^2 es t-butilo, X es S, R_1 es metilo, R_2 es metilo, el grupo $-X-C(R_1R_2)-C(O)-Q$ se enlaza en la posición 5, R_3 es
20 hidrógeno, n es 1 y R_4 es etilo.

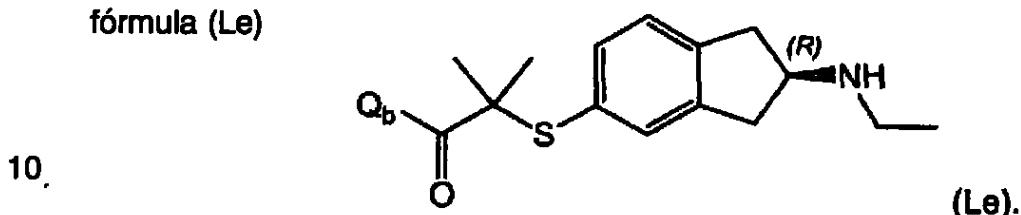
29.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque X es S, R_1 es metilo, R_2 es metilo, el grupo $-X-$

702

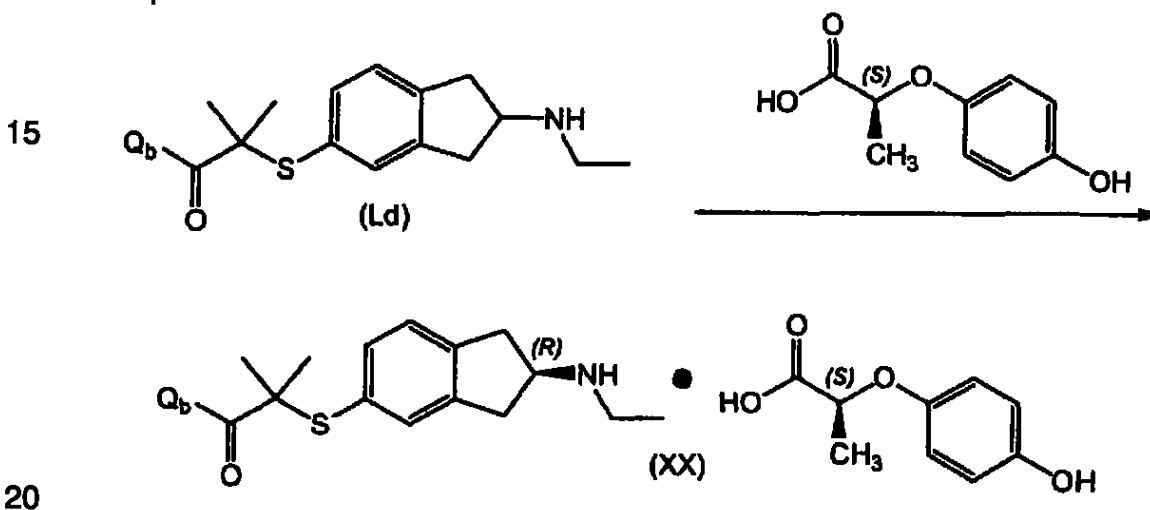
$C(R_1R_2)-C(O)-OH$ se enlaza en la posición 5, R_3 es hidrógeno, n es 1, R_4 es etilo, c es 0, R_5 es hidrógeno, R_6 es trifluorometoxi y R_7 es hidrógeno.

30.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque X es S , R_1 es metilo, R_2 es metilo, el grupo $-X-$
 5 $C(R_1R_2)-C(O)-OH$ se enlaza en la posición 5, R_3 es hidrógeno, n es 1, R_4 es etilo, c es 0, R_5 es hidrógeno, R_6 es trifluorometoxi y R_7 es hidrógeno.

31.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Le)

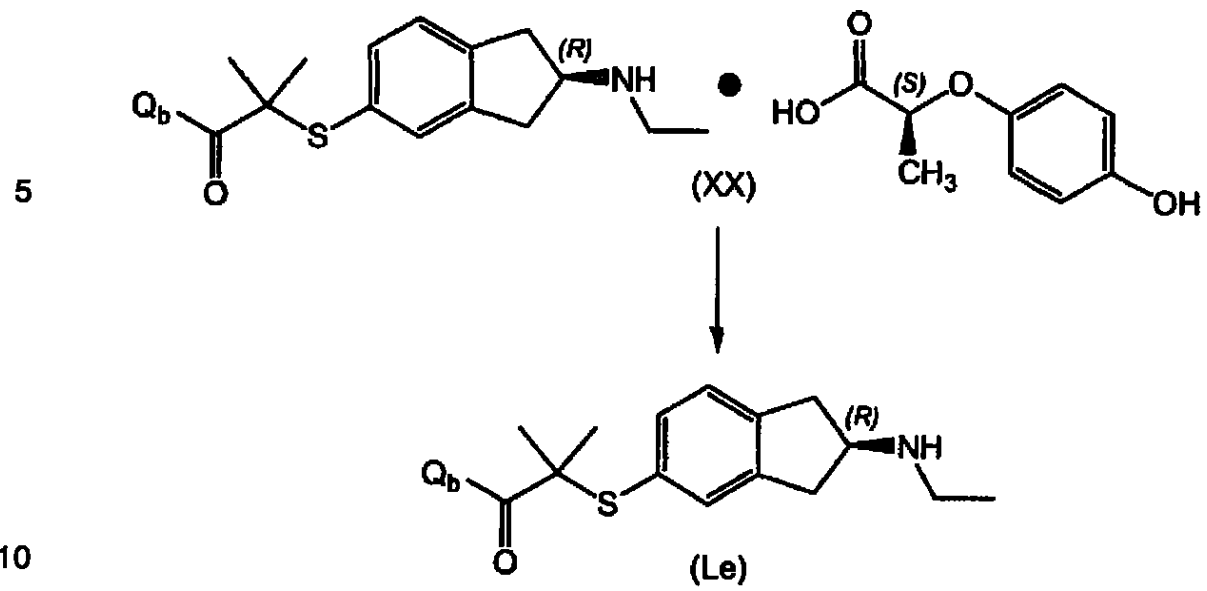


en donde Q_b se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-6} , en donde el alcoxi de C_{1-6} no está sustituido con amino; caracterizado porque comprende



(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (S)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en un alcohol o en acetona, a una temperatura en el rango de aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 0°C; para producir

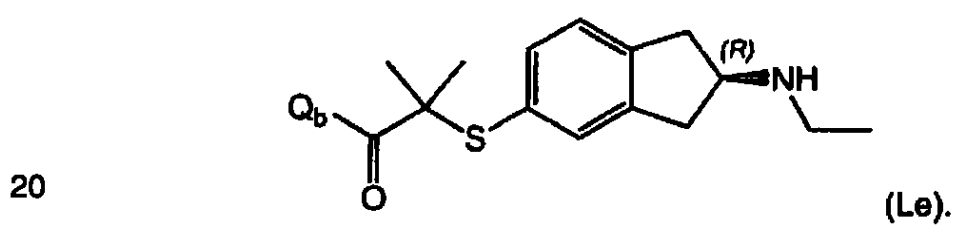
la correspondiente sal (R,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XX);



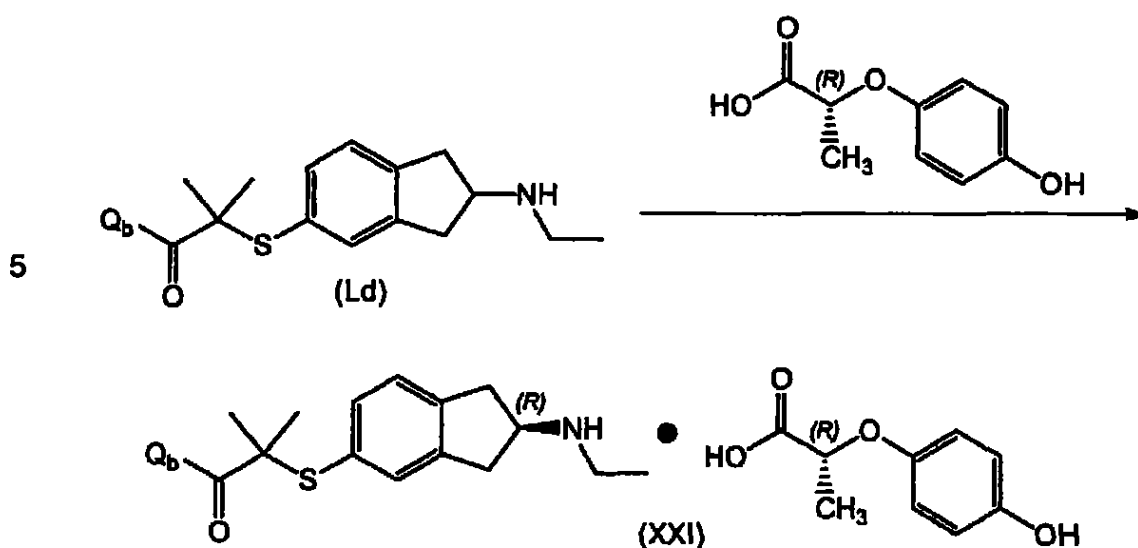
(b) hacer reaccionar la sal (R,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XX), con una base inorgánica, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Le).

32.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque Q_b es t-butoxi.

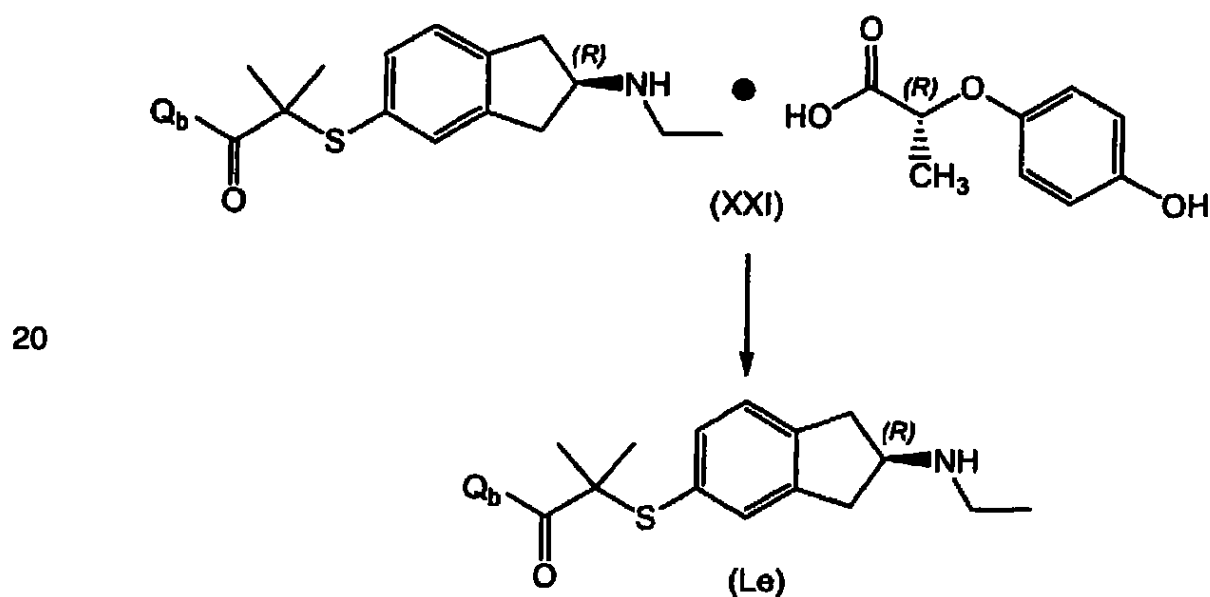
33.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Le)



en donde Q_b se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C₁₋₆, en donde el alcoxi de C₁₋₆ no está sustituido con amino; caracterizado porque comprende



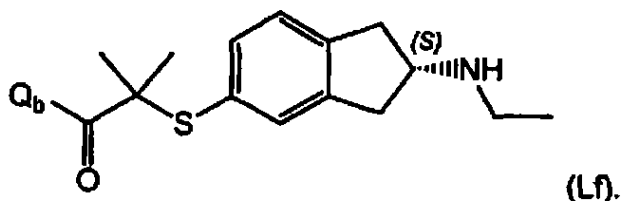
- 10 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (R)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en acetona, a una temperatura mayor de aproximadamente 35°C, de manera preferible a una temperatura mayor que aproximadamente 45°C; ó en THF aproximadamente a temperatura ambiente; para producir la correspondiente sal (R,R)-diastereomérica, el compuesto de
- 15 la fórmula (XXI);



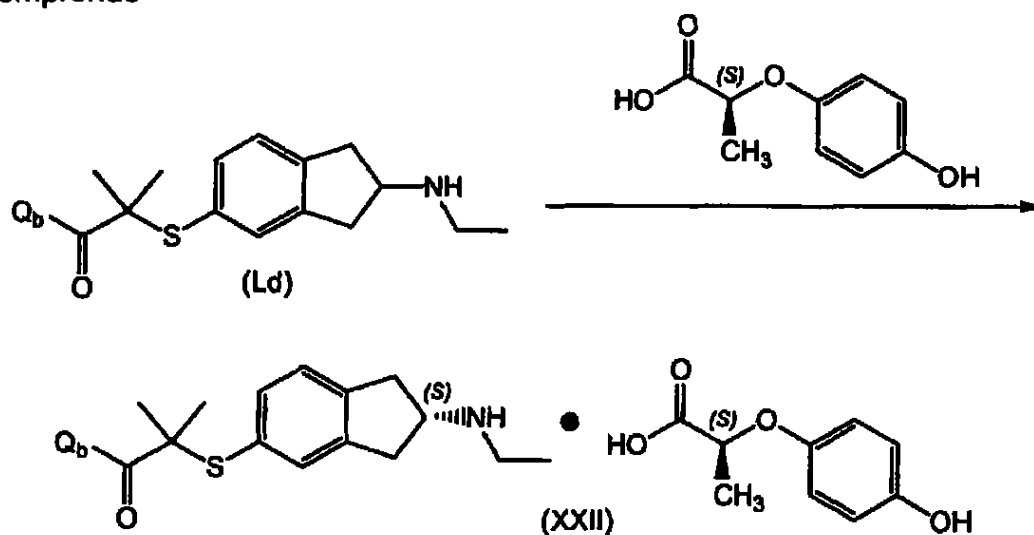
(b) hacer reaccionar la sal (R,R)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXI), con una base inorgánica, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Le).

34.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque Q_b es t-butoxi.

35.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Lf)

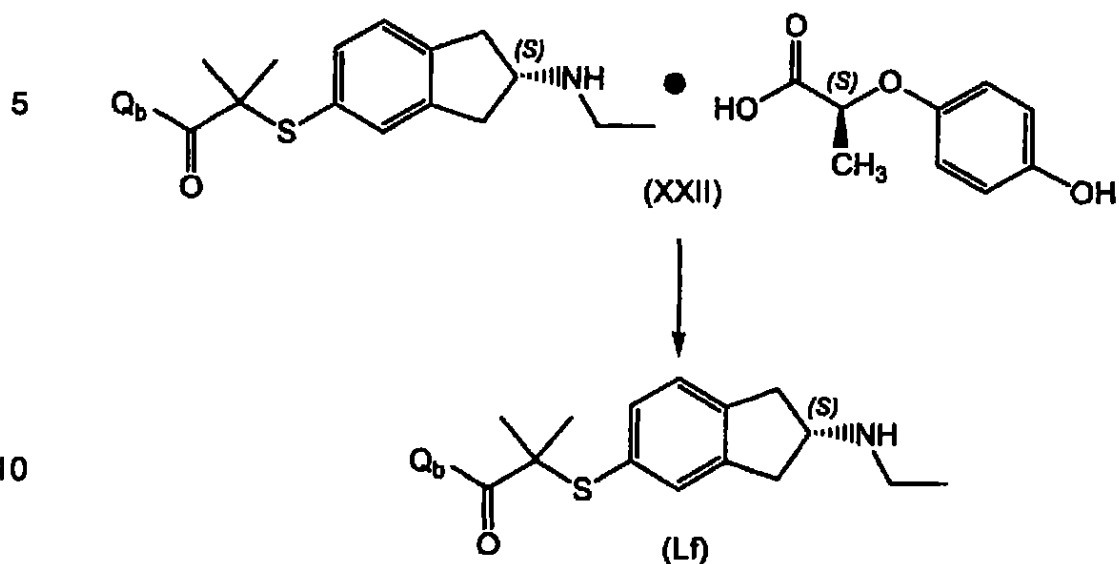


en donde Q_b se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-6} , en donde el alcoxi de C_{1-6} no está sustituido con amino; caracterizado porque comprende



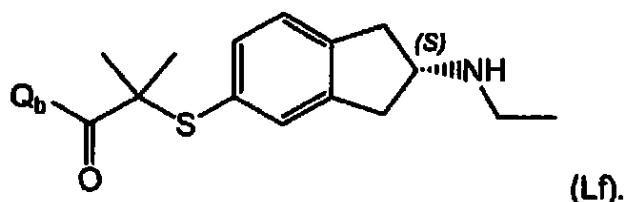
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (S)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en acetona, a una temperatura mayor de

aproximadamente 35°C; o en THF aproximadamente a temperatura ambiente; para producir la correspondiente sal (S,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXII);



(b) hacer reaccionar la sal (S,S)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXI) con una base inorgánica, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Lf).

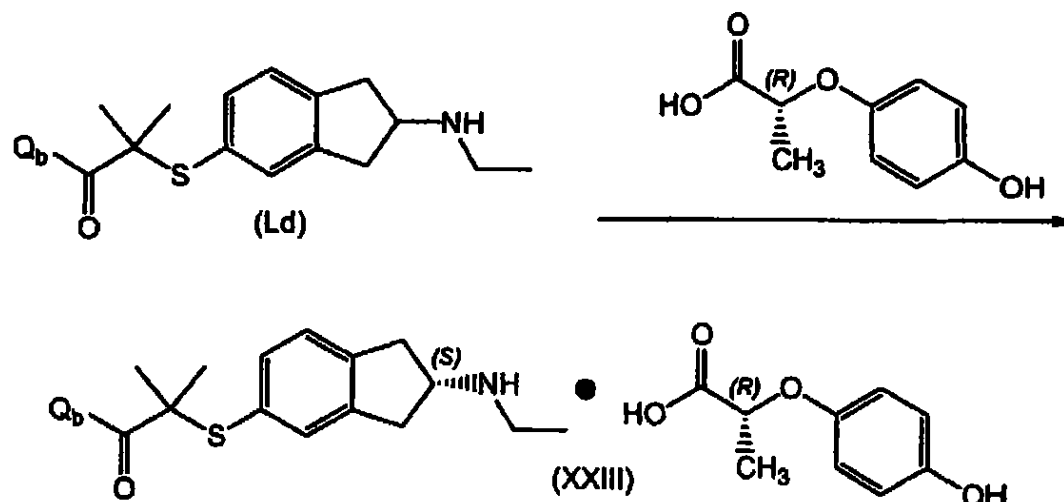
15 36.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (Lf)



en donde Q_b se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-6} , en donde el alcoxi de C_{1-6} no está sustituido con amino; caracterizado porque comprende

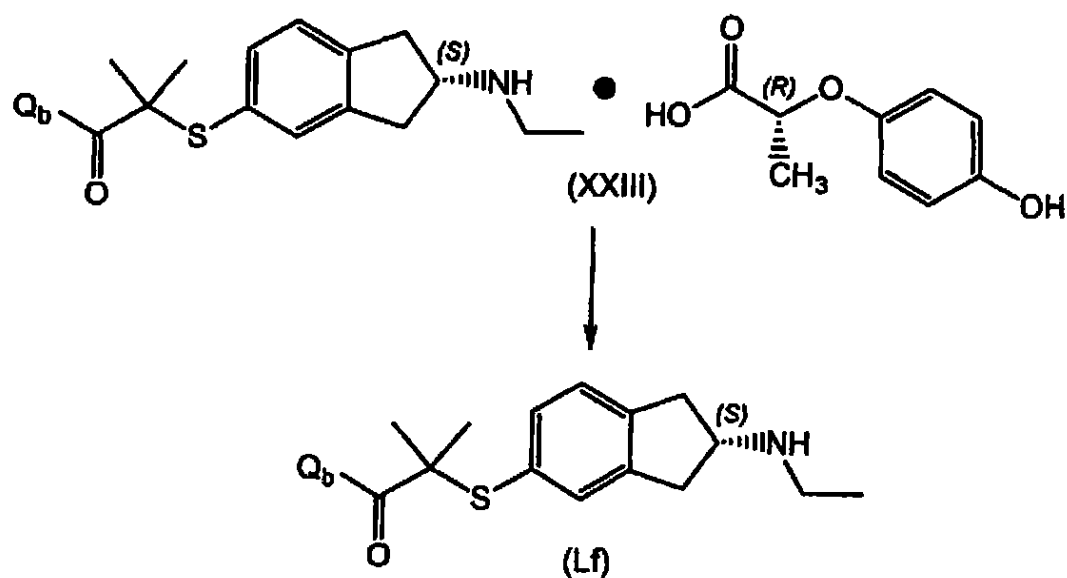
20

5



(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ld) con ácido (R)-2-(4-hidroxifenoxi)propiónico, en un alcohol o en acetona, a una temperatura en el rango de aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 0°C; para dar la correspondiente sal (S,R)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXIII);

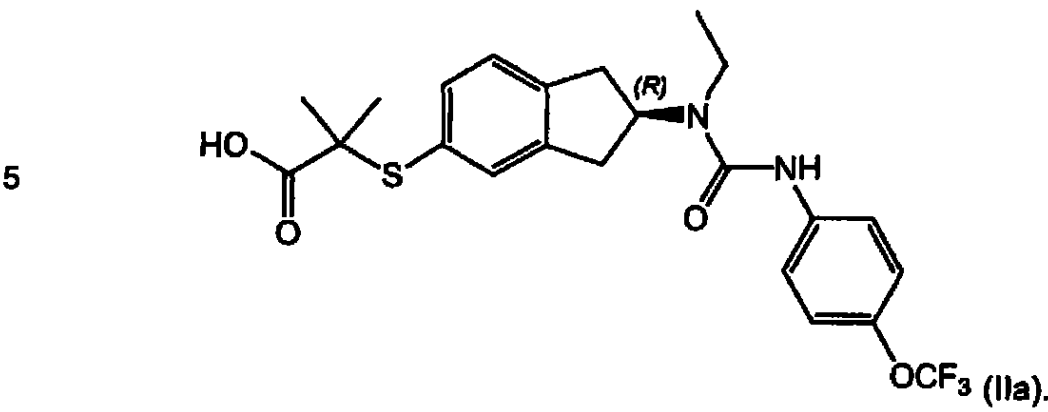
15



20

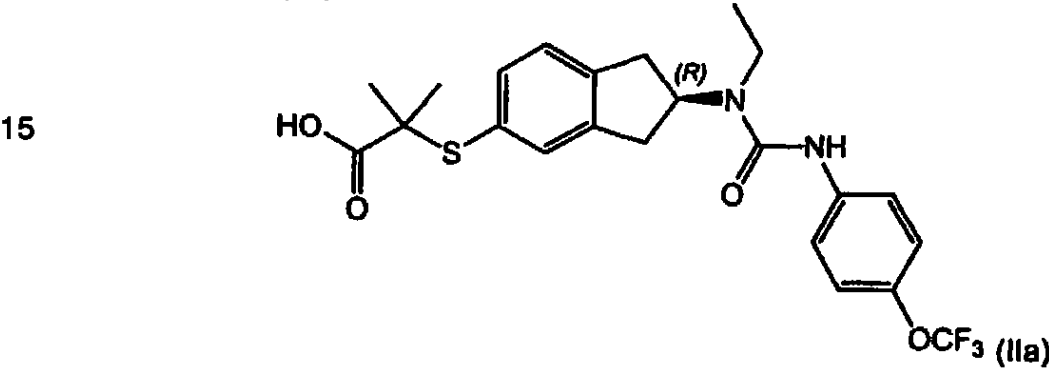
(b) hacer reaccionar la sal (S,R)-diastereomérica, el compuesto de la fórmula (XXIII) con una base inorgánica, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (Lf).

37.- Una sal de N,N'-dibenciletilendiamina cristalina de un compuesto de la fórmula (IIa)



38.- La sal de cristalina de conformidad con la reivindicación 37,
10 caracterizada además porque la relación del compuesto de la fórmula (IIa) con respecto a la N,N'-dibenciletilendiamina, es de 1:1.

39.- Una sal de N,N'-dibenciletilendiamina cristalina de un compuesto de la fórmula (IIa)



20 que comprende los siguientes picos de difracción con rayos X:

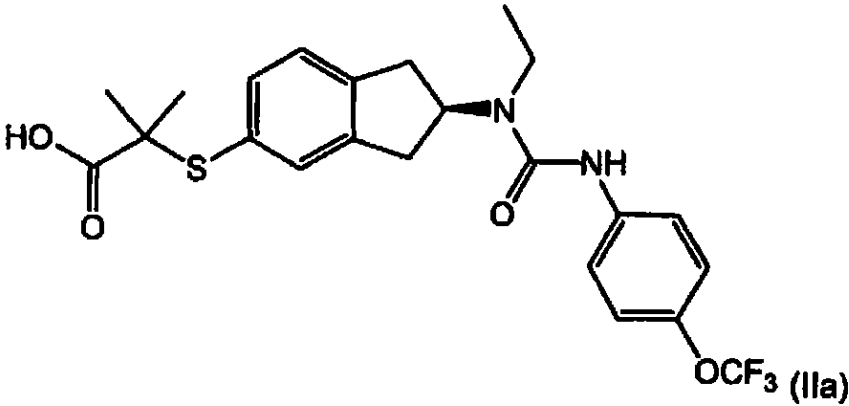
5

10

Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad relativa [%]
6.3894	13.8336	17.39
8.0423	10.9938	13.38
12.157	7.2803	19.22
16.012	5.5354	15.74
17.929	4.9475	20.77
18.048	4.9151	14.20
19.038	4.6618	100.00
19.2656	4.6072	26.28
20.325	4.3694	10.65
21.943	4.0508	16.85
22.190	4.0063	18.63
22.330	3.9815	12.37

40.- Un procedimiento para la preparación de una sal de N,N'-dibenciletilendiamina de un compuesto de la fórmula (IIa)

15



20

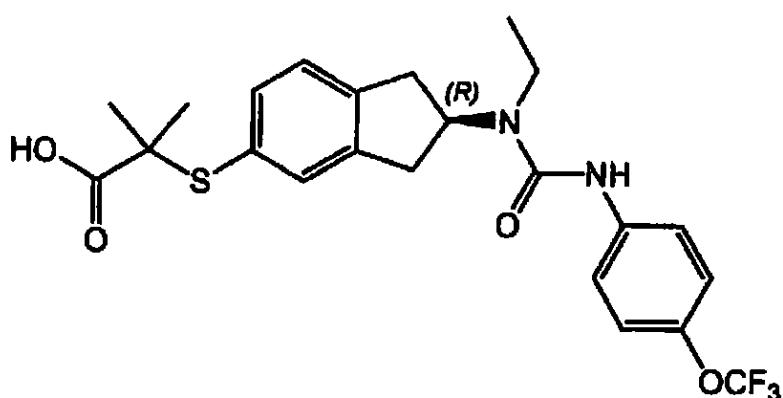
que comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IIa) con la N,N'-dibenciletilendiamina, en un solvente aprótico.

41.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque el solvente aprótico es alcohol isopropílico.

42.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula (IIa) se hace reaccionar con N,N'-dibenciletilendiamina a una temperatura menor de aproximadamente 5°C.

43.- Un compuesto de la fórmula (IIa) que comprende la estructura:

10



o una sal farmacéuticamente aceptable, éster con C₁₋₆ o amida con C₁₋₆ del mismo.

44.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque dicho compuesto tienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 90%.

45.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque dicho compuesto tienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 96%.

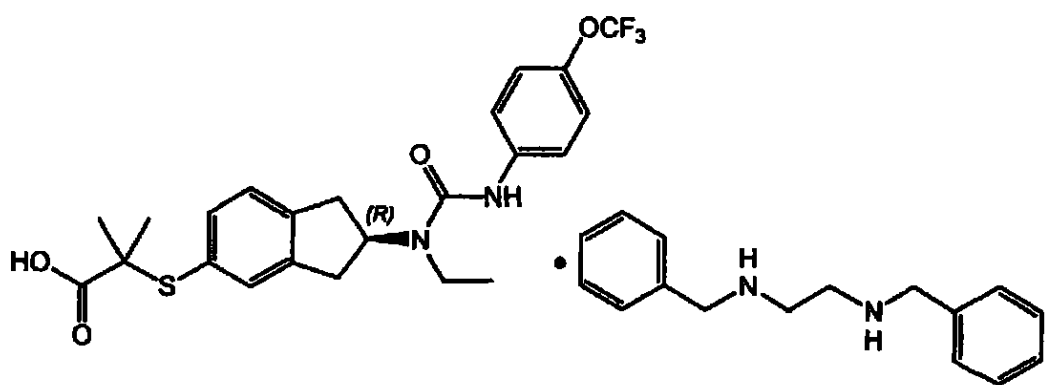
20

46.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque dicho compuesto tienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 99%.

47.- Un compuesto que comprende la estructura:

5

10



15

48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque dicho compuesto tienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 90%.

49.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque dicho compuesto tienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 96%.

50.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque dicho compuesto tienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 99%.

20

51.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 43.

52.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 47.

5

10

15

20

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105737 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 323/52,
319/14

(21) International Application Number:
PCT/US2005/013870

(22) International Filing Date: 20 April 2005 (20 04 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/564,159 21 April 2004 (21 04 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE], Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZHANG-PLAS-
KET, Fan [US/US], 1726 North Hills Avenue Willow
Grove, PA 19090 (US) ZHONG, Hua [US/US], 1625
Holly Hill Lane, Maple Glen, PA 19002 (US) VILLANI,
Frank [US/US], 2 Pinewood Lane, Perkasie, PA 18944
(US).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip, S., et al., Johnson & Johnson,
1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 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, KM, 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
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED TETRALIN AND SUBSTITUTED INDANE DERIVA-
TIVES

(57) Abstract: The present invention relates to novel processes for the preparation of substituted tetralin and substituted indane
derivatives. The present invention is further directed to novel processes for the preparation of intermediates in the preparation of the
substituted tetralin and substituted indane derivatives

WO 2005/105737 A1

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C323/52 C07C319/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, X	WO 2004/037777 A (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.; CHEN, XIAOLI; DEMAREST, KEITH, T; LEE, JUN) 6 May 2004 (2004-05-06) the whole document	1-52
P, X	WO 2004/037778 A (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.; CHEN, XIAOLI; MATTHEWS, JAY, M; DEMAREST,) 6 May 2004 (2004-05-06) the whole document	1-52
P, X	WO 2004/037779 A (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.; CHEN, XIAOLI; DEMAREST, KEITH, T; LEE, JUN) 6 May 2004 (2004-05-06) the whole document	1-52
A	EP 1 285 908 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD) 26 February 2003 (2003-02-26) the whole document	1-52
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 2005

Date of mailing of the international search report

28/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Slootweg, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/013870

25

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 2003/013729 A1 (IQBAL JAVED ET AL) 16 January 2003 (2003-01-16) the whole document	1-52
A	WO 02/100836 A (ACTIVE PASS PHARMACEUTICALS, INC; CONNOP, BRUCE, P; GRANT, AMELIA; NAT) 19 December 2002 (2002-12-19) the whole document	1-52
A	WO 97/36579 A (GLAXO GROUP LIMITED, WILLSON, TIMOTHY, MARK) 9 October 1997 (1997-10-09) the whole document	1-52
A	US 2002/169192 A1 (HAYWARD CHERYL M ET AL) 14 November 2002 (2002-11-14) the whole document	1-52
A	US 2003/032671 A1 (URBAHNS KLAUS ET AL) 13 February 2003 (2003-02-13) the whole document	1-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/013870

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037777	A	06-05-2004	AU	2003279981 A1	13-05-2004
			BR	0315566 A	23-08-2005
			CA	2503405 A1	06-05-2004
			EP	1556344 A1	27-07-2005
WO 2004037778	A	06-05-2004	AU	2003277441 A1	13-05-2004
			BR	0315596 A	06-09-2005
			CA	2502661 A1	06-05-2004
			EP	1569897 A1	07-09-2005
WO 2004037779	A	06-05-2004	AU	2003279996 A1	13-05-2004
			BR	0315623 A	23-08-2005
			CA	2502665 A1	06-05-2004
			EP	1554240 A1	20-07-2005
EP 1285908	A	26-02-2003	AU	5883801 A	11-12-2001
			CA	2410647 A1	28-11-2002
			WO	0192201 A1	06-12-2001
			US	2003187068 A1	02-10-2003
US 2003013729	A1	16-01-2003	NONE		
WO 02100836	A	19-12-2002	EP	1399426 A2	24-03-2004
			JP	2005501817 T	20-01-2005
WO 9736579	A	09-10-1997	AU	2506197 A	22-10-1997
			US	6028109 A	22-02-2000
			ZA	9702685 A	20-11-1997
US 2002169192	A1	14-11-2002	US	2005075377 A1	07-04-2005
US 2003032671	A1	13-02-2003	NONE		



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22311-1450
www.uspto.gov

APPL NO	FILING OR 371 (a) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
11/110,459	04/20/2005	1625	7300	PRD-2214USNP		52	24

CONFIRMATION NO. 3723

000027777
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

FILING RECEIPT



0C000000016135355

MAY 3 1 2005

J&J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed: 05/26/2005

Receipt is acknowledged of this regular Patent Application. It will be considered in its order and you will be notified as to the results of the examination. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Fan Zhang-Plasket, Willow Grove, PA;
Hua Zhong, Maple Glen, PA,
Frank Villani, Perkasia, PA,Power of Attorney: The patent practitioners associated with Customer Number 000027777

Domestic Priority data as claimed by applicant

This appln claims benefit of 60/564,159 04/21/2004

Foreign Applications

If Required, Foreign Filing License Granted. 05/26/2005

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US11/110,459**

Projected Publication Date: 10/27/2005

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Process for the preparation of substituted tetralin and substituted indane derivatives

Preliminary Class

560

**LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15**

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)), the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

folios 21^a y 22^o
Tarjetas Temáticas

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06-79804

Fecha: 04 de octubre 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

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

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 _____

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

221

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.

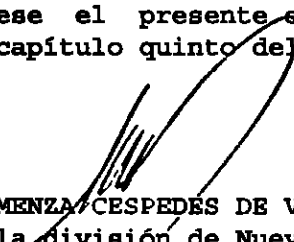
REFERENCIA	Radicación No.	6 106277
	Solicitud internacional	PCT/US2005/013870
	Fecha inicio fase nacional	21/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13917

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.

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 CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 DIC. 2006
a alvarado