Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE N° 06-118732

54. TÍTULO "DERIVADOS DE SULFURO DE ARILFENILAMINO, ARILFENILAMIDA Y ARILFENILETER"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 307/54 ; D61K 31/145, 31/505, D61P 37/00+3

71. SOLICITANTE ICOS CORPORATION Y BIOGEN IDEC MA INC.

DOMICILIO BOTHELL, ESTADO DE WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Y CAMBRIDGE, ESTADO DE MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C.

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118732- -00000-0000
Fec: 2006-11-23 16:55:14 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 352

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 28/11/06

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ICOS CORPORATION Y BIOGEN IDEC MA INC.** Dirección: 22021 20th Avenue, S.E., Bothell, WA 98021 y 14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142. Nacionalidad o Domicilio: Bothell, Estado de Washington, Estados Unidos de América y Cambridge, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: CHIN, Donovan; DURAND-REVILLE, Thomas; FAROUZ, Francine, S.; FOWLER, Kerry, W.; GUCKIAN, Kevin; JACOBSON, Irina; KASAR, Ramesh; PETTER, Russell, C.; SCOTT, Daniel; SOWELL, Gregory, C.; THORSETT, Eugene y YIN-SHIANGLIN, Edward. Dirección: 9 Webb Street, Lexington, MA 02420; 85 Richdale Avenue, Cambridge, MA 02140; 4222 93rd Ave SE, Mercer Island, WA 98040; 6534 4th Avenue N.W., Seattle, WA 98117; 51 Violet Circle, Marlborough, MA 01752; 2725 226th Pl NE, Sammamish, WA 98074; 10211 NE 16th Pl, #R-2, Bellevue, WA 98004; 22 Robinwood Lane, Stow, MA 01775; 42 Bradyll Road, Weston, MA 02493; 9423 61st Ave W, Mukilteo, WA 98275; 410 2nd Ave S., #304, Kirkland, WA 98109 y 73 Thornton Road, Chestnut Hill, MA 02467. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/014778 Fecha: 28/04/05

Publicación Internacional No. WO 2005/105770 A2 Fecha: 10/11/05

⑥ Título (54) **"DERIVADOS DE SULFURO DE ARILFENILAMINO, ARILFENILAMIDA Y ARILFENILÉTER"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 307/54; A61K 31/145, 31/5375; A61P 37/00.

⑧ Prioridad SI ☒ N ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	28/04/04	60/565,626
US	20/10/04	60/620,316

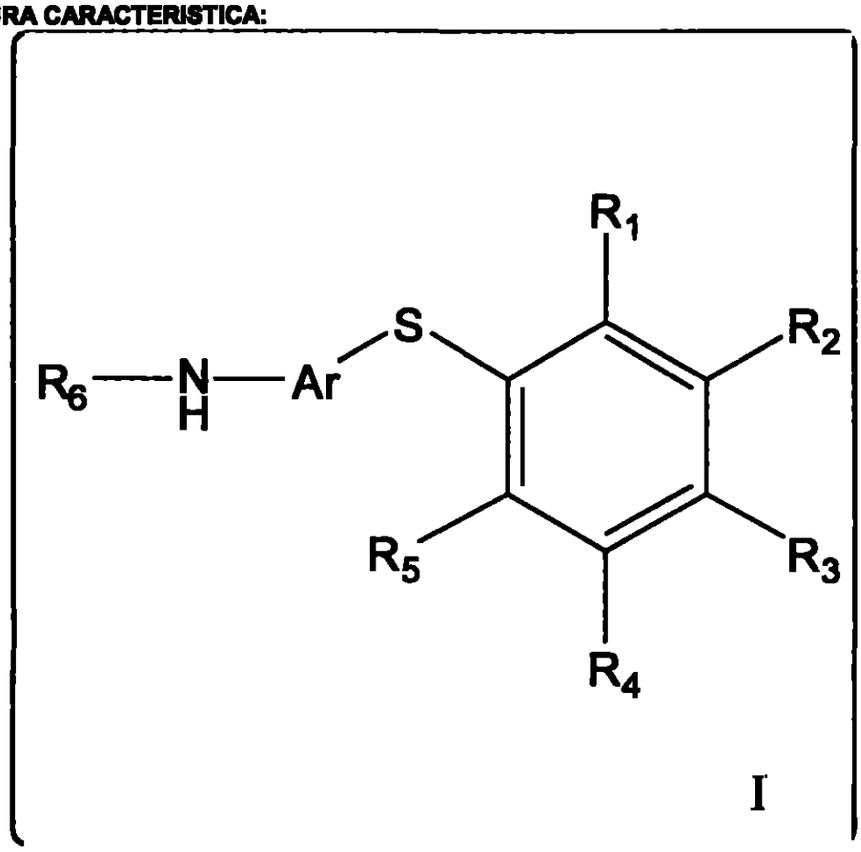
⑨ Comprobante de Pago No. 06-88,779 **Fecha:** 17 de Noviembre de 2006

1

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118732- -00000-0000
Fec: 2006-11-23 16:55:14 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 352

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 88,779
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643021	17/11/2006	4,837,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

3

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	06-118732 No de Unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE ACTA FINAL

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud: 06 - 118732

(22) Fecha de solicitud: 23-11-06

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
60/565,828	28-04-04	US
60/620,316	20-10-04	US

(51) Int Cl: C07D 307/54

(71) Solicitante(s): ICOS CORPORATION Y BIOGEN IDEC MA INC.

(72) Inventor(es): CHIN, Donovan; DURAND-REVILLE, Thomas; FAROUZ, Francine, S.; FOWLER, Kerry, W.; GUCKIAN, Kevin; JACOBSON, Irina; KASAR, Ramesh; PETTER, Russell, C.; SCOTT, Daniel; SOWELL, Gregory, C.; THORSETT, Eugene y YIN-SHIANGLIN, Edward.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-11-06

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-04-05
No. de solicitud: *PCT/US2005/014778*

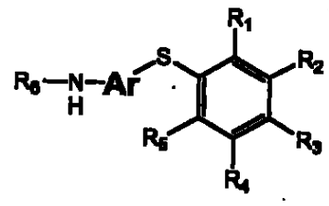
(87) Publicación internacional
Fecha: *10-11-05*
N° publicación: *WO 2005/105770 A2*

(54) Título: **DERIVADOS DE SULFURO DE ARILFENILAMINO, ARILFENILAMIDA Y ARILFENILÉTER**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1

Un compuesto de fórmula *I*:



I

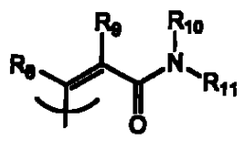
y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

caracterizado porque R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterocicilio, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo,

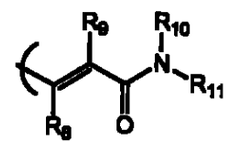
en donde R_5 se selecciona de aldehído, alcanoilo, alquenilo, alquenoxi, alcoxi, alquinilo, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, carboxi, ciano, éster, éter, heterocicilio, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, perfluoroalquilo, alquilo sustituido, carboxialquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilalquilo sustituido, sulfonilo y sulfonato,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de:

A: cinamidas seleccionadas de *cis*-cinamida y *trans*-cinamida definidos como:



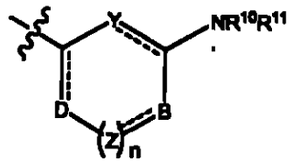
"*cis*-cinamida"



"*trans*-cinamida"

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterocicilio, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo;

B. sustituyentes de fórmula IV:



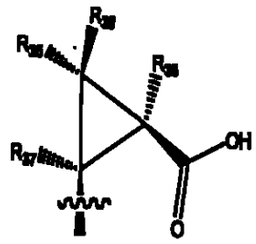
IV

en donde D, B, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, -C(O)-, -O-, $-SO_2-$, -S-, -N=, y $-NR^{34}-$;

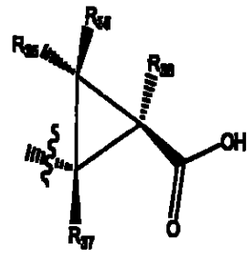
n es un número entero de cero a tres; y

R^{31}, R^{32}, R^{33}, y R^{34} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, y carboxialquilo; y

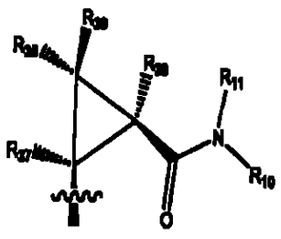
C. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida definidos como



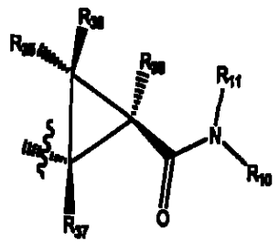
"ácido cis-ciclopropanoico"



"ácido trans-ciclopropanoico"



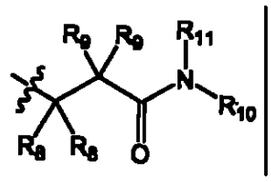
"cis-ciclopropanamida"



"trans-ciclopropanamida"

en donde R_{35}, R_{36}, R_{37} y R_{38} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, y dialquilaminocarbonilalquilo;

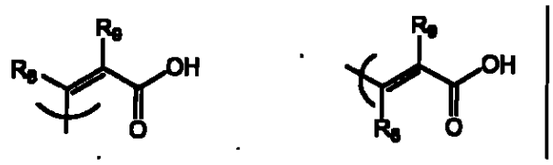
D. sustituyentes de fórmula VI:



Fórmula VI

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente; y

E. ácidos cinámicos de fórmula VII:



"ácido *cis*-cinámico" "ácido *trans*-cinámico"

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente;

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido a al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

en donde R_1 y R_2 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, cuando R_3 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo, como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos cuando R_1 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo como se define anteriormente,

con la condición de que R_8 no sea alquilo no sustituido, cicloalquilo saturado no sustituido, carboxialquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original o heterociclilalquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original.

6

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 9095.20-304	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2005/014778	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 28/04/2005	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 28/04/2004
Solicitante ICOS CORPORATION		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

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

1. **Bases del reporte**

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

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

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

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☒ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

   ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

5. Respecto al resumen,

   ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

   ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

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

   ☐ como lo sugirió el solicitante.

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

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

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

8

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/014778

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 49-61 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja adicional

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☒ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, tal como se presenta a continuación:

1. reivindicaciones: 1-3, 5 (parcialmente), 6 (parcialmente), 7-28, 29-61 (parcialmente)

Compuestos que tienen el fragmento estructural R6-NH-Ar-S-.

---

2. reivindicaciones: 4, 5 (parcialmente), 6 (parcialmente), 29-61 (parcialmente)

Compuestos que tienen el fragmento estructural R6-O-Ar-S-.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/014778

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D307/54 C07D295/18 C07D261/08 C07D335/02 C07D309/14
C07D211/58 C07D451/04 C07D211/56 C07D451/02 C07D207/14
C07D213/34 C07D261/10 C07D333/34 C07D257/04 C07D213/56

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07C C07D

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

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

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato, PAJ, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 2002/156314 A1 (LINK JAMES T Y COL) 24 de Octubre de 2002 (2002-10-24) página 1, párrafo 2 página 1, fórmula I página 2, fórmula II ejemplos 36-38 página 24, párrafo 263 – página 25, párrafo 276 ---	4-25, 29-61

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
26 de Octubre de 2005	02/11/2005

Nombre y dirección de correo de la ISA	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hoepfner, W

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/014778

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/014778

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 2002156314 A1	24-10-2002	NINGUNO	

Forma PCT/ ISA/ 210 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

LAM | MXB | GXP | MCS

12

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

(PCT Rule 44.1)

To:
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW,
GARRETT & DUNNER, L.L.P.
Attn. Bautista, Maria T.
901 New York Avenue
Washington, DC 20001-4413
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing *(day/month/year)*	02/11/2005
Applicant's or agent's file reference: 9095.20-304	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No.: PCT/US2005/014778	International filing date *(day/month/year)*: 28/04/2005
Applicant: ICOS CORPORATION	

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

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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

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

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

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Tanja Rührmund

Form PCT/ISA/220 (January 2004) *(See notes on accompanying sheet)*

ARTICLE 19 due 1/2/06
DEMAND & RESP written Opn. due 2/28/06

11-3-05

3/5
D/14

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

INSDOCID: <XS____ISA220NOENP4_I_>

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
9095.20-304		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2005/014778	28/04/2005	28/04/2004
Applicant		
ICOS CORPORATION		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. [X] Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/014778 16

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 49-61 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [X] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

AB

International Application No. PCT/US2005/014778

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 5 (part), 6 (part), 7-28, 29-61 (part)

   Compounds having the structural fragment R6-NH-Ar-S-.

2. claims: 4, 5 (part), 6 (part), 29-61 (part)

   Compounds having the structural fragment R6-O-Ar-S-.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/014778

18

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D307/54 C07D295/18 C07D261/08 C07D335/02 C07D309/14
C07D211/58 C07D451/04 C07D211/56 C07D451/02 C07D207/14
C07D213/34 C07D261/10 C07D333/34 C07D257/04 C07D213/56

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 2002/156314 A1 (LINK JAMES T ET AL) 24 October 2002 (2002-10-24) page 1, paragraph 2 page 1, Formula I page 2, Formula II Examples 36-38 page 24, paragraph 263 - page 25, paragraph 276 -----	4-25, 29-61

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 October 2005	02/11/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Hoepfner, W

12

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

2C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/014778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002156314 A1	24-10-2002	NONE	

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
10 de Noviembre de 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/105770 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 307/54

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/014778

(22) Fecha de Registro Internacional:
28 de Abril de 2005 (28.04.2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/565,826 28 de Abril de 2004 (28.04.2004) US
60/620,316 20 de Octubre de 2004 (20.10.2004) US

(71) Solicitantes (*para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América*): **ICOS CORPORATION** [US/US]; 22021 20th Avenue, S.E., Bothell, WA 98021 (US). **BIOGEN IDEC MA INC.** [US/US]; 14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para Estados Unidos de América solamente*): **CHIN, Donovan** [US/US]; 9 Webb Street, Lexington, MA 02420 (US). **DURAND-REVILLE, Thomas** [US/US]; 85 Richdale Avenue, Cambridge, MA 02140 (US). **FAROUZ, Francine, S.** [FR/US]; 4222 93rd Ave SE, Mercer Island, WA 98040 (US). **FOWLER, Kerry, W.** [US/US]; 6534 4th Avenue N.W., Seattle, WA 98117 (US). **GUCKIAN, Kevin** [US/US]; 51 Violet Circle, Marlborough, MA 01752 (US). **JACOBSON, Irina** [US/US]; 2725 226th Pl NE, Sammamish, WA 98074 (US). **KASAR, Ramesh** [US/US]; 10211 NE 16th Pl, #R-2, Bellevue, WA 98004 (US). **PETTER, Russell, C.** [US/US]; 22 Robinwood Lane, Stow, MA 01775 (US). **SCOTT, Daniel** [US/US]; 42 Bradyll Road, Weston, MA 02493 (US). **SOWELL, Gregory, C.** [US/US]; 9423 61st Ave W, Mukilteo, WA 98275 (US). **THORSETT, Eugene** [US/US]; 410 2nd Ave S., #304, Kirkland, WA 98109 (US). **YIN-SHIANG LIN, Edward** [US/US]; 73 Thornton Road, Chestnut Hill, MA 02467 (US).

(74) Agentes: **BAUTISTA, Maria, T.** y col.; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, L., L.P., 901 New York Avenue, Washington, D.C. 20001-4413 (US).

(81) Estados Designados (*a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS JP, KE, KG, 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.

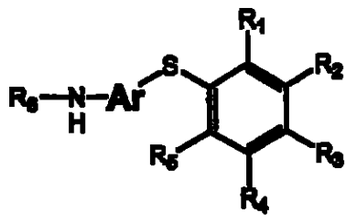
(84) Estados Designados (*a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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).

Publicada:

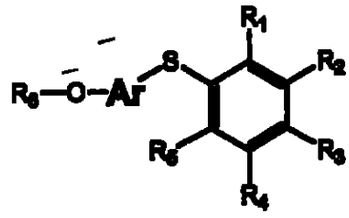
— *sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado sobre el recibo de ese reporte*

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

(54) Título: DERIVADOS DE SULFURO DE ARILFENILAMINO, ARILFENILAMIDA Y ARILFENILÉTER



(I)



(III)

(57) Resumen: La presente invención se refiere en parte a compuestos de fórmulas I y III: y sales y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos pueden ser empleados para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias e inmunes. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a métodos para inhibir la inflamación o supresión de la respuesta inmune en un sujeto.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105770 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07D 307/54

(21) International Application Number:
PCT/US2005/014778

(22) International Filing Date: 28 April 2005 (28.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/565,826 28 April 2004 (28.04.2004) US
60/620,316 20 October 2004 (20.10.2004) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: ICOS CORPORATION [US/US]; 22021 20th Avenue, S.E., Bothell, WA 98021 (US). BIOGEN IDEC MA INC. [US/US]; 14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: CHIN, Donovan [US/US]; 9 Webb Street, Lexington, MA 02420 (US). DURAND-REVILLE, Thomas [US/US]; 85 Richdale Avenue, Cambridge, MA 02140 (US). FAROUZ, Francine, S. [FR/US]; 4222 93rd Ave SE, Mercer Island, WA 98040 (US). FOWLER, Kerry, W. [US/US]; 6534 4th Avenue N.W., Seattle, WA 98117 (US). GUCKIAN, Kevin [US/US]; 51 Violet Circle, Marlborough, MA 01752 (US). JACOBSON, Irina [US/US]; 2725 226th Pl NE, Sammamish, WA 98074 (US). KASAR, Ramesh [US/US]; 10211 NE 16th Pl, #R-2, Bellevue, WA 98004 (US). PETTER, Russell, C. [US/US]; 22 Robinwood Lane, Stow, MA 01775 (US). SCOTT, Daniel [US/US]; 42 Bradyll Road, Weston, MA 02493 (US). SOWELL, Gregory, C. [US/US]; 9423 61st Ave W, Mukilteo, WA 98275 (US). THORSETT, Eugene [US/US]; 410 2nd Ave S., #304, Kirkland, WA 98109 (US). YIN-SHIANG LIN, Edward [US/US]; 73 Thornton Road, Chestnut Hill, MA 02467 (US).

(74) Agents: BAUTISTA, Maria, T. et al.; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, L., L.P., 901 New York Avenue, Washington, D.C. 20001-4413 (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.

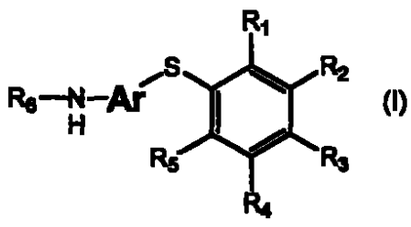
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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:

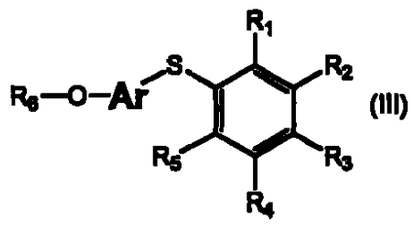
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ARYLPHENYLAMINO-, ARYLPHENYLAMIDE-, AND ARYLPHENYLETHER-SULFIDE DERIVATIVES



(I)



(III)

(57) Abstract: The present invention relates in part to compounds of formulas I and III: and pharmaceutically-acceptable salts and prodrugs thereof. These compounds can be useful for treating diseases such as inflammatory and immune diseases. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds, and to methods of inhibiting inflammation or suppressing immune response in a subject.

WO 2005/105770 A2

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220	**PCT** **OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)

	Fecha de correo (*día/mes/año*) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/014778	Fecha de registro internacional (*día/mes/año*) 28.04.2005	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 28.04.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D307/54, C07D295/18, C07D261/08, C07D335/02, C07D309/14, C07D211/58, C07D451/04, C07D211/56,

Solicitante

ICOS CORPORATION

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases de la opinión
- ☐ Casilla No. II Prioridad
- ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☒ Casilla No. IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. **ACCIONES FUTURAS**

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA:	Funcionario Autorizado
Oficina Europea de Patentes – Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlín Tel. +49 30 25901 – 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Hoepfner, W Teléfono No. +49 30 25901-337

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/014778

Casilla No. I Bases de la opinión

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

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

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

   a. tipo de material:

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

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☐ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

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

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

4. Comentarios adicionales:

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/014778

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

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

☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1-61 (parcialmente buscadas; con respecto a novedad y nivel inventivo), 49-61 (con respecto a aplicabilidad industrial)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 49-61 se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique):*

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique):*

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1-61 (parcialmente buscadas)

☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita	☐ no se ha proporcionado
	☐ no cumple con el estándar
el formato legible por computador	☐ no se ha proporcionado
	☐ no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para más detalles

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/014778

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

1. ☐ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar derechos adicionales, el solicitante ha:

   ☐ pagado derechos adicionales.

   ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta.

   ☐ ni pagado derechos adicionales.

2. ☒ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió no invitar al solicitante para que pague derechos adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es

   ☐ se ha cumplido.

   ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:

   ver hoja separada

4. Por consiguiente, este reporte ha sido establecido con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:

   ☒ todas las partes.

   ☐ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos.

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

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-3, 26-28
	No:	Reivindicaciones 4-25, 29-61
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones 1-3, 26-28
	No:	Reivindicaciones 4-25, 29-61
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-48
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

   ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están totalmente soportadas por la descripción, son hechas:

ver hoja separada

Re Ítem III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido por las siguientes razones:

Reivindicaciones Nos. 1-61 (búsqueda incompleta)

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos hasta tal punto que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, en particular:

el gran número de valores para la mayoría de las variables (ver reivindicaciones 1, 2, 4, 26-28), junto con sus significados en cascada y especialmente la presencia de definiciones abiertas tales como "alq(ue)nil", "aldehido", "(hetero)aril)", "arilcarbonil" y semejantes hacen que el alcance de la invención, para el cual se busca protección, esté mal definido y oscuro. Por consiguiente, se impide una búsqueda exhaustiva y completa por razones prácticas y económicas. La búsqueda se basó aunque no se limitó a los Ejemplos y Tablas dados en la descripción (cf. Arts. 6, 15 y Regla 33 PCT).

Las reivindicaciones 49-61 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Ítem IV

Falta de unidad de invención

La publicación de la solicitud de patente de los EU US-A-20020156314 (en adelante llamada D1) revela bisarilsulfuros y su uso en composiciones farmacéuticas apropiadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes (ver la página 1, párrafo 2, página 1, Fórmula I; página 2, Fórmula II; Ejemplos 36-38; página 24, párrafo 263 – página 25, párrafo 276). Estos compuestos tienen en común la misma característica estructural que los compuestos de las presentes reivindicaciones 1, 2, 4 y 26-28 es decir una estructura asimétrica con base en dos anillos aromáticos con puente de azufre siendo al menos uno de ellos benceno, y la segunda estructura aromática es sustituida con el átomo hetero.

Por lo tanto, la característica distintiva entre dichos compuestos de las reivindicaciones 1, 2, 4, y 26-28 y dichos compuestos de D1 debe verse como el tipo particular del átomo hetero en la segunda mitad aromática, a saber

- nitrógeno u
- oxígeno

Sin embargo, con la presencia de dos características distintivas diferentes y con la pérdida de un marco de una característica estructural común, la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1, 2, 4, y 26-28 no puede considerarse como unitaria dentro del significado de la Regla 13 PCT y por lo tanto se divide en dos invenciones diferentes (no unidad *a posteriori*), siendo dichas invenciones así:

- disposición de compuestos que tienen un grupo R_6-NH-, un medicamento que comprende dichos compuestos y el uso de dicho medicamento (invención #1); y
- disposición de compuestos que tienen un grupo R_6-O-, un medicamento que comprende dichos compuestos y el uso de dicho medicamento (invención #2).

Re Ítem V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

D1: US 2002/156314 A1 (LINK JAMES T ET AL) 24 de Octubre de 2002 (2002-10-24)

Novedad

El documento D1 revela bisarilsulfuros y su uso en composiciones farmacéuticas apropiadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes (ver la página 1, párrafo 2, página 1, Fórmula I; página 2, Fórmula II; Ejemplos 36-38; página 24, párrafo 263 - página 25, párrafo 276).

En vista de esta técnica anterior, la ISA no reconoce novedad para la materia objeto de las presentes reivindicaciones independientes 4, 47-53 y 55-57 y las presentes reivindicaciones dependientes 5, 6, 29-46, 54 y 58-61, es decir, la materia objeto de la invención #2.

Nivel inventivo
La característica distintiva entre la materia objeto restante, es decir, la materia objeto de la invención #1 y D1 es la presencia de un grupo $_R$-NH- en lugar de $_R$-O-.

En ausencia de evidencia para un efecto técnico inesperado unido a esta característica, el problema objetivo implícito en la materia objeto novedosa debe ser considerado como la provisión de compuestos adicionales apropiados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes.

La solución reivindicada para este problema general fue la modificación de los compuestos de D1 por medio de

- la selección de los compuestos de D1 que tienen un grupo R^{12} =alqO- y
- el reemplazo del átomo de oxígeno con NH.

Sin embargo, puesto que dicha combinación de selección y modificación no era derivable de la técnica anterior, debe reconocerse la presencia del nivel inventivo para la materia objeto novedosa, aún en ausencia de un efecto técnico.

Aplicabilidad industrial
No hay duda de que la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-48 es industrialmente aplicable.
Sin embargo, para la evaluación de las presentes reivindicaciones 49-61 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

<u>Re Ítem VIII</u>
Ciertos observaciones sobre la solicitud internacional
Las reivindicaciones independientes 1, 2, 4, y 26-28 no están sustentadas por la descripción como lo exige el Artículo 6 del PCT, puesto que su alcance es más amplio que lo que la descripción justifica, puesto que en los Ejemplos trabajados únicamente se hace referencia a compuestos donde el grupo "Ar" está representado por el residuo 1,3-fenileno.

Además, los Ejemplos 1-274 y 281 se refieren a *trans-cinamida* y simplemente los Ejemplos 275 y 276 se refieren a amida ciclopropilcarbónica (2 de 281) y los Ejemplos 277-280 (4 de 281) se refieren a residuos cíclicos seleccionados de la piridina y 1,3-diacina, respectivamente.

Aunque las reivindicaciones 1, 2, 4, y 26-28 han sido redactadas como reivindicaciones independientes separadas, parece que se relacionan efectivamente con la misma materia objeto y que difieren una de la otra únicamente respecto a la definición de materia objeto para la cual se busca protección. A las reivindicaciones anteriormente mencionadas por lo tanto les falta precisión y como tal no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 del PCT.

Las reivindicaciones 40-46 no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 del PCT en que la materia para la cual se busca protección no está definida claramente. Las reivindicaciones intentan definir la materia objeto en términos del resultado que pretende ser logrado (IC_{50}, EC_{80}), lo cual simplemente equivale a una afirmación del problema implícito, sin proporcionar las características técnicas necesarias para lograr este resultado.

La amplitud de una reivindicación debe ser tal que podría esperarse que todas las posibilidades comprendidas solucionarían en verdad el problema implícito en la solicitud. Por consiguiente, una reivindicación únicamente debe incluir dichas posibilidades (y sus generalizaciones razonables) que se han hecho creíbles en la descripción. Parece entonces que los términos y definiciones abiertas tales como "alq(en)il", "aldehido", "(hetero)aril", "arilcarbonil" y semejantes (ver v.g. la reivindicación 1) van más allá de lo que en verdad se ha verificado en los Ejemplos trabajados en archivo. Además, una persona versada en la técnica no puede asumir que todas esas posibilidades que están comprendidas actualmente serían apropiadas en el sentido de solucionar el problema presente.

Parece que los Ejemplos 1-3 están fuera del alcance de las reivindicaciones.

ATENT COOPERATION TREATY

31

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2005/014778	28.04.2005	28.04.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D307/54, C07D295/18, C07D261/08, C07D335/02, C07D309/14, C07D211/58, C07D451/04, C07D211/56,

Applicant
ICOS CORPORATION

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Hoepfner, W Telephone No. +49 30 25901-337

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (January 2004)

33

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/014778

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ in written format

   ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

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

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/014778

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-61 (searched partially; w.r.t. novelty & inventive step), 49-61 (w.r.t. industrial applicability)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 49-61 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-61 (searched partially)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINION F THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/014778

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:

   ☐ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest.

   ☐ not paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-3, 26-28
	No:	Claims	4-25, 29-61
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-3, 26-28
	No:	Claims	4-25, 29-61
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-48
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

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

This international search report has not been established in respect of the following reasons:

Claims Nos. 1-61 (searched incompletely)

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, in particular:

the vast number of values for most of the variables (see claims 1, 2, 4, 26-28), in conjunction with their cascading meanings and especially the presence of open definitions such as "alk(en)yl", "aldehyde", "(hetero)aryl", "arylcarbonyl" and the like render the scope of the invention, for which protection is sought, ill-defined and obscure. Consequently, an exhaustive and complete search is precluded for practical and economical reasons. The search was based upon though not limited to Examples and Tables given in the description (cf. Arts. 6, 15 and Rule 33 PCT).

Claims 49-61 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, and no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

The US patent application publication US-A-20020156314 (hereinafter referred to as D1) discloses bisarylsulfides and their use in pharmaceutical compositions suitable for the treatment of inflammatory and immune diseases (see page 1, paragraph 2, page 1, Formula I; page 2, Formula II, Examples 36-38; page 24, paragraph 263 - page 25, paragraph 276). These compounds have in common the same structural feature as the compounds of the present claims 1, 2, 4 and 26-28 namely an asymmetrical structure based on two sulfur-bridged aromatic rings at least one of them being benzene, and the

second aromatic structure is substituted with a hetero atom.

Hence, the distinguishing feature between the said compounds of claims 1, 2, 4 and 26-28 and the said compounds of D1 has to be seen as the particular kind of hetero atom at the second aromatic moiety, namely

- nitrogen or
- oxygen.

However, with the presence of two different distinguishing features and with the umbrella of any common structural feature being lost, the subject-matter of the present claims 1, 2, 4 and 26-28 can no longer be regarded as being unitary within the meaning of Rule 13 PCT and is therefore split into two different inventions (non-unity *a posteriori*), the said inventions being as follows:

- provision of compounds having a group R_6-NH-, a medicament comprising the said compounds and the use of the said medicament (invention #1); and
- provision of compounds having a group R_6-O-, a medicament comprising the said compounds and the use of the said medicament (invention #2).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: US 2002/156314 A1 (LINK JAMES T ET AL) 24 October 2002 (2002-10-24)

Novelty

The document D1 discloses bisarylsulfides and their use in pharmaceutical compositions suitable for the treatment of inflammatory and immune diseases (see page 1, paragraph 2, page 1, Formula I; page 2, Formula II, Examples 36-38; page 24, paragraph 263 - page 25, paragraph 276).

In view of this prior art, the ISA fails to acknowledge novelty for the subject-matter of the present independent claims 4, 47-53 and 55-57 and the present dependent claims 5, 6, 29-46, 54 and 58-61, i.e. the subject-matter of invention #2.

Inventive step

The distinguishing feature between the remaining novel subject-matter, i.e. the subject-matter of invention #1 and D1 is the presence of a group $_{R.}$-NH- in lieu of $_{R.}$-O-.

In the absence of any evidence for an unexpected technical effect linked to this feature, the objective problem underlying the novel subject-matter has to be regarded as the provision of further compounds suitable for the treatment of inflammatory and immune diseases.

The claimed solution to this very general problem was the modification of the compounds of D1 by

- selecting from D1 compounds having a group R^{12}=alkO- and
- replacing the oxygen atom with NH.

However, since such a combination of selection and modification was not derivable from the prior art, the presence of inventive step has to be acknowledged for the novel subject-matter, even in the absence of a technical effect.

Industrial applicability

There is no doubt that the subject-matter of the present claims 1-48 is industrially applicable.

However, for the assessment of the present claims 49-61 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The independent claims 1, 2, 4 and 26-28 are not supported by the description as required by Article 6 PCT, as their scope is broader than justified by the description, since in the worked Examples reference is made solely to compounds wherein the group "Ar" is

represented by the 1,3-phenylene residue.
In addition, Examples 1-274 and 281 refer to *trans*-cinnamide and merely Examples 275 and 276 refer to cyclopropylcarbonic amide (2 out of 281) and Examples 277-280 (4 out of 281) refer to cyclic residues selected from pyridine and 1,3-diazine, respectively.

Although claims 1, 2, 4 and 26-28 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.

Claims 40-46 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved (IC_{50}, EC_{50}), which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.

The breadth of a claim should be such that it could be expected that all possibilities comprised would actually solve the problem underlying the application. Consequently, a claim should only include such possibilities (and their reasonable generalisations) which have been made credible in the specification. It appears thus that terms and open definitions such as "alk(en)yl", "aldehyde", "(hetero)aryl", "arylcarbonyl" and the like (see e.g. claim 1) go far beyond what has actually been verified in the worked Examples on file. Moreover, a person skilled in the art cannot assume that all those possibilities which are presently comprised would be suitable in the sense of solving the present problem.

It appears that Examples 1-3 are outside the scope of the claims.

DERIVADOS DE SULFURO DE ARILFENILAMINO, ARILFENILAMIDA Y ARILFENILÉTER

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere en parte a compuestos de fórmulas I y III: y sales y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos pueden ser empleados para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias e inmunes. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a métodos para inhibir la inflamación o supresión de la respuesta inmune en un sujeto.

DERIVADOS DE SULFURO DE ARILFENILAMINO, ARILFENILAMIDA Y ARILFENILÉTER

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a antagonistas LFA-1 de moléculas pequeñas que son empleados para tratar enfermedades inflamatorias e inmunes, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a métodos para elaborar estos compuestos y a métodos para inhibir la inflamación, o modulación o supresión de una respuesta inmune en un mamífero.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El antígeno-1 asociado a la función del leucocito (referido en este documento como "LFA-1" y alternativamente conocido como CD11a/CD18), es un receptor de la adhesión de la superficie celular heterodimérico expresado en todos los leucocitos. Los receptores contadores conocidos para LFA-1 son moléculas-1, 2, y 3 de la adhesión intracelular (ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3). La interacción funcional de LFA-1/ICAMs, a menudo está asociada con un número de procesos inflamatorios. El LFA-1 puede servir como un papel dual en las respuestas inflamatorias: puede funcionar como una molécula co-estimulatoria durante la activación de células T y puede participar en las interacciones adhesivas

41

asociadas con la reticulación de leucocitos (para revisión, véase: T. A. Springer et al., Nature 1990, 346, 425-434 y M. Lub et al., Immunology Today 1995, 16, 479-483).

Las células T activadas son a menudo, mediadores clave en una respuesta inmune, funcionando ya sea a través de la secreción de citocinas y quimiocinas que extraen otras células inmunes al sitio de la inflamación o a través de la adquisición de funciones efectoras. Los eventos de señalización que conducen a la activación de células T, pueden originarse como un resultado de la interacción adhesiva entre células T y células que presentan antígenos (APCs). Las células T expresan receptores de células T específicos (TCR), que reconocen su antígeno cognado único como parte de un complejo de antígeno/MHC (complejo de histocompatibilidad principal), sobre la superficie de los APC. La avidez de la interacción de TCR es débil y las interacciones adhesivas adicionales similares a aquellas conferidas por LFA-1/ICAM-1, pueden ser requeridas para estabilizar el contacto célula-célula y proporcionar señales co-estimulatorias. Dentro del sitio de contacto, los receptores de antígeno, moléculas de adhesión y moléculas co-estimulatorias, son coordinadas en una manera espacio-temporal para formar una "sinapsis inmunológica" estable (IS) que es requerida para lograr la activación de células T. Véase Monks et al., Nature 395(6697):82-86,

43

42

1998; S.-Y.Tseng et al., Curr Opin Cell Biol 14(5):575-580, 2002; M. Krummel et al., Curr Opin Immunol 14(1):66-74, 2002. También se sabe que la inhibición de la interacción LFA-1/ICAM-1 con anticuerpos de bloque específicos de LFA-1, previene la activación de células T in vitro (Calhoun et al., Transplantation 68:1144, 1999) y en numerosos modelos animales de inflamación.

La inflamación típicamente resulta de una cascada de eventos que incluyen vasodilatación acompañada por permeabilidad vascular incrementada y exudación de fluido y proteínas del plasma. Este rompimiento de integridad vascular precede o coincide con una infiltración de células inflamatorias. Los mediadores inflamatorios generados en el sitio de la lesión inicial, sirven para reclutar células inflamatorias al sitio de la lesión. Estos mediadores (quimiocinas tales como IL-8, MCP-1, MIP-1 y RANTES, fragmentos complementos y mediadores lípidos), tienen actividad quimiotáctica para leucocitos y atacan las células inflamatorias a la lesión inflamada. Estos mediadores quimiotácticos, los cuales ocasionan que los leucocitos de circulación se localicen en el sitio de inflamación, requieren células para cruzar el endotelio vascular a una ubicación precisa. El reclutamiento de leucocitos es realizado por un proceso llamado adhesión celular.

La adhesión celular ocurre a través de una serie coordinadamente regulada de etapas que permiten a los leucocitos, adherirse primero a una región específica del endotelio vascular y después, cruzar la barrera endotelial para migrar al tejido inflamado (T. A. Springer, Cell, 76:301-314, 1994; M. B. Lawrence et al., Cell, 65:859-873, 1991; U. von Adrian et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:7538-7542, 1991; y K. Ley et al., Blood, 77:2553-2555, 1991). Estas etapas son mediadas por familias de moléculas de adhesión tales como integrinas, elementos de la familia del supergen Ig, y selectinas, las cuales son expresadas en la superficie de los leucocitos de circulación en las células endoteliales vasculares.

Inicialmente, los leucocitos se enrollan a lo largo del revestimiento de células endoteliales vasculares en la región de inflamación. La etapa de enrollado puede ser mediada por ya sea interacciones de selectina-carbohidrato o interacciones de elementos de la superfamilia de integrina-Ig entre el leucocito y la superficie luminal de endotelio inflamado. La expresión endotelial de tanto selectinas como elementos de la superfamilia Ig, es sobre regulada en respuesta a la acción de mediadores inflamatorios tales como TNF-α e interleucina-1. El enrollado disminuye la velocidad de los leucocitos de circulación en la región de inflamación y

permite a las células, adherirse más firmemente a la célula endotelial. La firme adhesión es realizada por la interacción de moléculas integrina que están presentes en la superficie de los leucocitos enrollados y sus receptores contadores (las moléculas de superfamilia Ig) sobre la superficie de la célula endotelial. Las moléculas de la superfamilia Ig o moléculas de adhesión celular (CAM) están ya sea no expresadas o están expresadas a niveles bajo en células endoteliales vasculares normales. Los procesos de adhesión confían en la expresión inducida de selectinas y CAMs en la superficie de células endoteliales vasculares para mediar el enrollado y firme adhesión de leucocitos al endotelio vascular. El evento final en el proceso de adhesión es la extravasación de leucocitos a través de la barrera de células endoteliales y su migración a lo largo de un gradiente quimiotáctico al sitio de inflamación.

La interacción de ICAM-1 (CD54) en las células endoteliales con el LFA-1 de integrina en leucocitos, juega un papel importante en el contacto de leucocitos endoteliales. Los leucocitos que portan LFA-1 de alta afinidad se adhieren a células endoteliales a través de la interacción con ICAM-1, iniciando el proceso de extravasación de la vasculatura en los tejidos circundantes. De este modo, un agente que bloquea la interacción ICAM-1/LFA-1, suprime estas etapas primarias en

la respuesta inflamatoria. Consistente con este antecedente, ratones agénicos ICAM-1, tienen numerosas anormalidades en sus respuestas inflamatorias.

Los compuestos que se enlazan al dominio insertado (dominio-1) de LFA-1, pueden interrumpir la adhesión de leucocitos-células endoteliales bloqueando la interacción de LFA-1 con ICAM-1 e ICAM-3. Estos compuestos pueden ser empleados para el tratamiento o profilaxis de enfermedades en las cuales el tráfico de leucocitos o activación de células T juega un papel, tal como enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades autoinmunes, metástasis de tumor, rechazo al injerto heterólogo y lesión por reperfusión.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Los compuestos de la invención se pueden enlazar al dominio-1 de LFA-1.

En una modalidad, los compuestos de esta invención son sulfuros diaromáticos, tales como diaril sulfuros o aril-heteroaril sulfuros, que son sustituidos con un grupo cinamida. La funcionalidad de cinamida puede ser colocada ya sea sobre o para el átomo de azufre enlazante. La sustitución apropiada de cualquiera o ambos

anillos aromáticos se puede usar para modular una variedad de propiedades bioquímicas, fisicoquímicas y farmacocinéticas. El grupo cinamida puede ser fácilmente modificado; se puede activar una variedad de amidas secundarias y terciarias, y alternativamente, un anillo heterocíclico se puede unir en esta posición. Las modificaciones de esta funcionalidad de cinamida se pueden emplear en la modulación de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas.

En una modalidad, los compuestos de la invención son diaril sulfuros y aril-heteroaril sulfuros que son sustituidos con un grupo cinamida en un arilo, y una amina secundaria en el otro arilo o heteroarilo. La invención además se refiere a métodos para elaborar diaril sulfuros y aril-heteroaril sulfuros.

Los compuestos de la invención pueden ser usados para tratar enfermedades, tales como enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades autoinmunes, metástasis de tumor, rechazo al injerto heterólogo, y lesión por reperfusión. De este modo, ciertas modalidades de la invención incluyen métodos para tratar enfermedades inflamatorias e inmunes, y métodos para inhibir la inflamación o suprimir la respuesta inmune en un mamífero.

Se entiende que tanto la descripción general mencionada anteriormente como la siguiente descripción

47

detallada, son ejemplares y explicatorias solamente, y no son restrictivas de la invención como se reivindica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

A menos que se especifique de otro modo, los grupos químicos se refieren a los grupos sustituidos e no sustituidos.

El término "aldehído" como se usa en este documento, se refiere al radical -CHO.

El término "aldehído hidrazona" como se usa en este documento, se refiere al radical $-CH=N-NR_{12}R_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo.

El término "alcanoilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo carbonilo unido a un grupo alquilo.

El término "alcanoilamino" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcanoilo unido a un grupo amino, por ejemplo, -C(O)-alquilo-amino.

El término "alcanoilaminoalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcanoilamino unido a un grupo alquilo, por ejemplo, -C(O)-alquilo-amino-alquilo-.

El término "alcanoiloxi" como se usa en este

49

48

documento, se refiere a un grupo alcanoilo unido a un oxígeno, por ejemplo, -C(O)-alquilo-O-.

El término "alcanoiloxialquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcanoiloxi unido a un grupo alquilo, por ejemplo, -C(O)-alquilo-O-alquilo.

El término "alquenoxicarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquenoxi unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -O-alqueno-C(O)-.

El término "alquenilo" como se usa en este documento, se refiere a una cadena recta o ramificada insaturada de 2-20 átomos de carbono, que tiene al menos, un enlace doble carbono-carbono, tal como un grupo de cadena recta o ramificada de 2-12, 2-10 ó 2-6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno. Grupos "alcoxi" pueden contener opcionalmente grupos alquenilo ("alquenoxi") o alquinilo ("alquinoxi").

El término "alcoxialcanoilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a un grupo alcanoilo, por ejemplo, -alquilo-O-C(O)-alquilo-.

El término "alcoxialcoxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a otro grupo alcoxi, por ejemplo, -O-alquilo-O-alquilo-.

El término "alcoxialquilo" como se usa en este

SC

documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a un grupo alquilo, por ejemplo, -alquilo-O-alquilo.

El término "alcoxialquilcarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxialquilo unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -alquilo-O-alquilo-C(O)-.

El término "alcoxicarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -C(O)-O-alquilo-.

El término "alcoxicarbonilalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo unido a un grupo alquilo, por ejemplo, -alquilo-C(O)-O-alquilo-.

El término "alcoxicarbonilamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo unido a un grupo amido, por ejemplo, -amido-C(O)-O-alquilo-.

El término "alquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada saturado, de 1-20 átomos de carbono, tal como un grupo de cadena recta o ramificada de 1-12, 1-10 ó -16 átomos de carbono.

El término "alquil(alcoxicarbonilalquil)amino", como se usa en este documento, se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo y un grupo alcoxicarbonilalquilo, por ejemplo, -alquilo-C(O)-O-alquilo-amino-alquilo-.

El término "alquilsulfonilo" como se usa en este

documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo sulfonilo. Grupos "alquilsulfonilo" pueden contener opcionalmente, grupos alquenilo o alquinilo.

El término "alquilsulfonilamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilsulfonilo unido a un grupo amido, por ejemplo, -alquilo-SO_2-amino-.

El término "alquiltio" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un átomo de azufre. Grupos "alquiltio" pueden contener opcionalmente, grupos alquenilo o alquinilo.

El término "alquinilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo de cadena recta o ramificada insaturado de 2-20 átomos de carbono, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo de cadena recta o ramificada de 2-12, 2-10 ó 2-6 átomos de carbono.

El término "amido" como se usa en este documento, se refiere a un radical de la forma $-R_{16}C(O)N(R_{14})-$, $R_{16}C(O)N(R_{14})R_{15}-$, o $-C(O)NR_{14}R_{15}$, en donde R_{14} y R_{15} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alcanoilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, arilo, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, tio y sulfonilo, y R_{16} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, amido, amino, arilo, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, halógeno, hidroxi, cetona y tio. El amido se

51

puede unir a otro grupo a través del carbono, el nitrógeno, R_{14}, R_{15} ó R_{16}. El amido también puede ser cíclico, por ejemplo, R_{14} y R_{15}, R_{16} y R_{14}, o R_{16} y R_{15} pueden unirse para formar un anillo de 3 a 12 elementos, tal como 3 a 10 elementos en el anillo. El término "amido" abarca grupos tales como alcanoilaminoalquilo, amidoalquilo (unido al grupo molecular original a través del alquilo), alquilamido (unido al grupo molecular original a través del amido), arilamido, amidoarilo, sulfonamida, etc. El término "amido", también abarca grupos tales como urea, carbamato, y versiones cíclicas de los mismos.

El término "amidoalcoxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo amido unido a un grupo alcoxi, por ejemplo, -amido-alquilo-O-.

El término "amino" como se usa en este documento, se refiere a un radical de la forma $-NR_{17}R_{18}$, $-N(R_{17})R_{18}-$, o $-R_{18}N(R_{17})R_{19}-$ en donde R_{17}, R_{18} y R_{19} son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alcanoilo, alcoxi, alquinilo, amido, amino, arilo, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, tio y sulfonilo. El amino se puede unir al grupo molecular original a través del nitrógeno, R_{17}, R_{18} ó R_{19}. El amino también puede ser cíclico, por ejemplo, cualquiera dos de R_{17}, R_{18} y R_{19}, se pueden unir en conjunto o con el N para formar un anillo de 3 a 12 elementos, por ejemplo,

53

52

morfolino o piperidinilo. El término "amino" abarca grupos tales como aminoalquilo (unido al grupo molecular original a través del alquilo), alquilamino (unido al grupo molecular original a través del amino), arilamino, aminoarilo, sulfonamino, etc. El término amino también incluye la sal de amonio cuaternaria correspondiente de cualquier grupo amino, por ejemplo, $-[N(R_{17})(R_{18})(R_{19})]^+$.

El término "aminoalcanoilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo amino unido a un grupo alcanoilo, por ejemplo, -C(O)-alquilo-amino-.

El término "aminoacoxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo amino unido a un grupo alcoxi, por ejemplo, -O-alquilo-amino.

El término "aminocarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo amino unido a un grupo carbonilo.

El término "aminosulfonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo amino unido a un grupo sulfonilo.

El término "arilo" como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo aromático, mono, bi o multicarbocíclico u otro. El grupo arilo puede ser opcionalmente fusionado a uno o más anillos seleccionados de arilo, cicloalquilo, y heterociclilos. Los grupos arilo de esta invención pueden ser sustituidos con grupos

54

seleccionados de alquilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amino, amido, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo y tio.

El término "arilalcanoilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alcanoilo, por ejemplo, -C(O)-alquilo-arilo- o -alquilo-C(O)-arilo-.

El término "arilalcoxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alcoxi, por ejemplo, -O-alquilo-arilo- o arilo-O-alquilo-.

El término "arilalcoxicarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilalcoxi unido a un grupo carbonilo.

El término "arilalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo.

El término "arilalquilamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilalquilo unido a un grupo amido, por ejemplo, -alquilo-arilo-amido- o -arilo-alquilo-amido.

El término "arilalquilsulfonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilalquilo unido a un grupo sulfonilo, por ejemplo, -alquilo-arilo-sulfonilo- o -arilo-alquilo-sulfonilo-.

El término "arilcarboxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido a un grupo carboxi, por ejemplo, -arilo-COOH o sales tales como -arilo-COONa.

El término "arilcarboxiamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilcarboxi unido a un grupo amido, por ejemplo, -amido-arilo-COOH o sales tales como -amido-arilo-COONa.

El término "ariloxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno.

El término "ariloxicarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo ariloxi unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -C(O)-O-arilo o -O-arilo-C-(O)-.

El término "arilsulfonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido a un grupo sulfonilo, por ejemplo, $-S(O)_2$-arilo-.

El término "arilsulfonilamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilsulfonilo unido a un grupo amido, por ejemplo, -amido-$S(O)_2$-arilo.

El término "carbonilo" como se usa en este documento, se refiere al radical -C(O)-.

El término "grupo que contiene carbonilo" como se usa en este documento, se refiere a cualquier grupo que contiene el radical -C(O)-. Grupos que contienen carbonilo

ejemplares incluyen aldehído, alcanoilo, arilcarbonilo, amido, cetona, carboxi, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo.

El término "carboxi" como se usa en este documento, se refieren al radical -COOH. El término "carboxi" también incluye sales tales como -COONa, etc.

El término "carboxialcoxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a un grupo carboxi, por ejemplo, -O-alquilo-COOH o sales tales como -O-alquilo-COONa, etc.

El término "carboxialquilo" como se usa en este documento se refiere a un grupo carboxi unido a un grupo alquilo, por ejemplo, -alquilo-COOH o sales tales como -alquilo-COONa, etc. "Carboxialquilos" pueden contener opcionalmente grupos alquenilo o alquinilo.

El término "carboxialquilcarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo carboxialquilo unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -C(O)-alquilo-COOH o sales tales como -C(O)-alquilo-COONa, etc.

El término "carboxialquilcicloalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo carboxialquilo unido a un grupo cicloalquilo, por ejemplo, -cicloalquilo-alquilo-COOH o sales tales como -cicloalquilo-alquilo-COONa, etc.

El término "carboxiamido" como se usa en este

documento, se refiere a un grupo amido unido a un grupo caboxi, por ejemplo, -amido-COOH o sales tales como -amido-COONa, etc.

El término "carboxiamino" como se usa en este documento, se refiere a un grupo amino unido al grupo carboxi, por ejemplo, -amino-COOH- o sales tales como -amino-COONa, etc.

El término "carboxiaminocarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo carboxiamino unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -C(O)-amino-COOH o sales tales como -C(O)-amino-COONa, etc.

El término "carboxicarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo carboxi unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -C(O)-COOH o sales tales como -C(O)-COONa, etc.

El término "carboxicicloalcoxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalcoxi unido a un grupo carboxi, por ejemplo, -O-cicloalquilo-COOH o sales tales como -C(O)-cicloalquilo-COONa, etc.

El término "carboxicicloalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un grupo carboxi, por ejemplo, -cicloalquilo-COOH o sales tales como cicloalquilo-COONa, etc.

El término "carboxicicloalquilalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo

57

carboxicicloalquilo unido a un grupo alquilo, por ejemplo, -alquilo-cicloalquilo-COOH o sales tales como -alquilo-cicloalquilo-COONa, etc.

El término "carboxitioalcoxi" tal como se usa en este documento, se refiere a un grupo tioalcoxi unido a un grupo carboxi, por ejemplo, -S-alquilo-COOH o sales tales como -S-alquilo-COONa, etc.

El término "ciano" como se usa en este documento, se refiere al radical -CN.

El término "cicloalcoxi" como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno, por ejemplo, -O-cicloalquilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo bicíclico puenteado o bicíclico, cíclico saturado o no saturado, monovalente de 3-12 átomos de carbono, derivado de un cicloalcano por la remoción de un átomo de hidrógeno único, por ejemplo, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos, y ciclopentenos. Los grupos cicloalquilo pueden ser sustituidos con alquilo, alquiltio, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariltio, carboxi, carboxialquilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol. Grupos cicloalquilo se pueden unir al

59

58

grupo molecular original a través de cualquiera de sus sustituyentes. Grupos cicloalquilo pueden ser fusionados a otros grupos cicloalquilo, arilo o heterociclilo.

El término "cicloalquiloalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un grupo alquilo, por ejemplo, -alquilo-cicloalquilo-.

El término "éster" se refiere a un radical que tiene la estructura $-C(O)O-$, $-C(O)O-R_{20}-$, $-R_{21}C(O)O-R_{20}-$, o $-R_{21}C(O)O-$, en donde O no está unido a hidrógeno, y R_{20} y R_{21} pueden ser independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, éster, éter, terociclilo, cetona y tio. R_{21} puede ser un hidrógeno, pero R_{20} no puede ser hidrógeno. El éster puede ser cíclico, por ejemplo, el átomo de carbono y R_{20}, el átomo de oxígeno y R_{21} ó R_{20} y R_{21}, se pueden unir para formar un anillo de 3-12 elementos. Ésteres ejemplares incluyen alcoxialcanoilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, etc. Los ésteres también pueden incluir anhídridos de ácido carboxílico y haluros ácidos.

El término "éter" se refiere a un radical que tiene la estructura $-R_{22}O-R_{23}-$, en donde R_{22} y R_{23} pueden ser independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo. El éter se puede unir al grupo molecular original a través de R_{22} ó R_{23}. Éteres ejemplares incluyen grupos alcoxialquilo y alcoxiarilo. El

60

éter también incluye poliéteres, por ejemplo, en donde uno o ambos de R_{22} y R_{23} son éteres.

Los términos "halo" o "halógeno" como se usa en este documento, se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "haloalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. "Haloalquilos" pueden contener opcionalmente grupos alquenilo o alquinilo.

El término "heteroarilo" como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo aromático mono, bi o multi-cíclico que contiene uno, dos o tres heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los heteroarilos se pueden sustituir con uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, aldehído, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo y tio. Los heteroarilos pueden también ser fusionados a anillos no aromáticos.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico, como se usan en este documento, se refieren a un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 elementos, que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos pueden ser aromáticos

60

(heteroarilos) o no aromáticos. Los heterociclos se pueden sustituir con uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, aldehído, alquiltio, alcanoilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, cetona, oxo, nitro, sulfonato, sulfonilo y tiol.

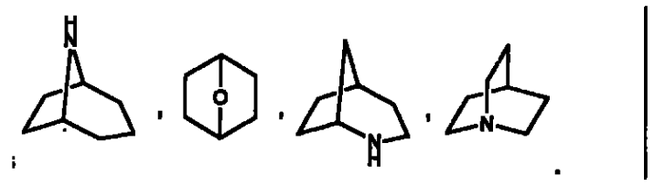
Los heterociclos también incluyen grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los cuales, cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado a uno o dos anillos seleccionados independientemente de arilos, cicloalquilos y heterociclos. Heterociclos ejemplares incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, biotinilo, cinolinilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, ditiazolilo, furilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, pirrolilo,

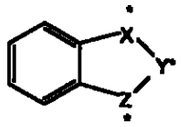
62

61

quinolinilo, quinoxaloilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo, y triazolilo.

Los heterociclos también incluyen grupos bicíclicos puenteados en donde un grupo heterocíclico monocíclico puede ser puenteado por un grupo alquileno tal como



Los heterociclos también incluyen compuestos de la fórmula  en donde X* y Z* se seleccionan independientemente de $-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2O-$, -NH- y -O-, con la condición de que al menos uno de X* y Z* no sea $-CH_2-$, y Y* se selecciona de $-C(O)-$ y $-(C(R'')_2)_v-$, en donde R'' es hidrógeno o alquilo de uno a cuatro carbonos, y v es -13. Estos heterociclos incluyen 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo y 1,3-bencimidazol-2-ona.

El término "heterociclilalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterocíclico unido a un grupo alquilo. "Heterociclilalquilos" pueden opcionalmente, contener grupos alquenilo o alquinilo.

63

El término "heterociclilalquilcarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilalquilo unido a un carbonilo, por ejemplo, -C(O)-alquilo-heterociclilo- o -alquilo-heterociclilo-C(O)-.

El término "heterociclilalquilsulfonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilalquilo unido a un sulfonilo, por ejemplo, $-SO_2$-alquilo-heterociclilo- o -alquilo-heterociclilo-SO_2-.

El término "heterociclilamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido a un grupo amido.

El término "heterociclilamino" como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido a un grupo amino.

El término "heterociclilcarbonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido a un grupo carbonilo.

El término "heterociclilsulfonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido a un grupo $-SO_2$-.

El término "heterociclilsulfonilamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilsulfonilo unido a un grupo amido.

Los términos "hidroxil" e "hidroxilo" como se usan en este documento, se refieren al radical -OH.

El término "hidroxialcanoilo" como se usa en este documento, se refiere a un radical hidroxi unido a un grupo alcanoilo, por ejemplo, -C(O)-alquilo-OH.

El término "hidroxialcoxi" como se usa en este documento, se refiere a un radical hidroxi unido a un grupo alcoxi, por ejemplo, -O-alquilo-OH.

El término "hidroxialcoxialquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidroxialcoxi unido a un grupo alquilo, por ejemplo, -alquilo-O-alquilo-OH.

El término "hidroxialquilo" como se usa en este documento, se refiere a un radical hidroxi unido a un grupo alquilo.

El término "hidroxialquilamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidroxialquilo unido a un grupo amido, por ejemplo, -amido-alquilo-OH.

El término "hidroxiamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo amido unido a un radical hidroxi.

El término "hidroxiamino" como se usa en este documento, se refiere a un grupo amino unido a un radical hidroxi.

El término "cetona" como se usa en este documento, se refiere a un radical que tiene la estructura $-R_{24}-C(O)-R_{25}-$. La cetona se puede unir a otro grupo a través de R_{24} ó R_{25}. R_{24} ó R_{25} pueden ser alquilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, ó R_{24} ó R_{25} se pueden unir para formar un anillo de 3 a 12 elementos. Las cetonas ejemplares incluyen alcanoilalquilo, alquilalcanoilo, etc.

El término "nitro" como se usa en este documento, se refiere al radical $-NO_2$.

El término "oxo" como se usa en este documento, se refiere a un átomo de oxígeno con un doble enlace a otro átomo. Por ejemplo, un carbonilo es un átomo de carbono con un grupo oxo.

El término "perfluoroalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo en el cual, todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor.

El término "fenilo" como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico monocíclico que tiene un anillo aromático. El grupo fenilo también puede ser fusionado a un anillo ciclohexano o ciclopentano. Los grupos fenilo de esta invención, se pueden sustituir con uno o más sustituyentes, que incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, aldehído, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo y tio.

El término "sulfonamido" o "sulfonamida" como se

usa en este documento, se refiere a un radical que tiene la estructura $-(R_{27})-N-S(O)_2-R_{28}-$ o $-R_{26}(R_{27})-N-S(O)_2-R_{28}$, en donde R_{26}, R_{27} y R_{28} pueden ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Sulfonamidas ejemplares incluyen alquilsulfonamidas (por ejemplo, en donde R_{28} es alquilo), arilsulfonamidas (por ejemplo, en donde R_{28} es arilo), cicloalquil sulfonamidas (por ejemplo, en donde R_{28} es cicloalquilo), heterociclil sulfonamidas (por ejemplo, en donde R_{28} es heterociclilo), etc.

El término "sulfonato" como se usa en este documento, se refiere al radical $-SO_3H$. Sulfonato también incluye sales tales como SO_3Na, etc.

El término "sulfonilo" como se usa en este documento, se refiere a un radical que tiene la estructura $R_{29}SO_2-$, en donde R_{29} puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, amido, arilo, cicloalquilo y heterociclilo, por ejemplo, alquilsulfonilo.

El término "sulfonilalquilamido" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilamido unido a un grupo sulfonilo, por ejemplo, -amido-alquilo-SO_2-.

El término "sulfonilalquilsulfonilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilsulfonilo unido a un grupo sulfonilo, por ejemplo, -SO_2-alquilo-SO_2-.

El término "tio" como se usa en este documento,

se refiere a un radical que tiene la estructura R30S, en donde R_{30} puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, amino y amido, por ejemplo, alquiltio, ariltio, tiol, etc. "Tio" puede también referirse a un radical en donde el oxígeno es reemplazado por un azufre, por ejemplo, -N-C(S)- es tioamida o aminotiocarbonilo, alquilo-S- es tioalcoxi (sinónimo con alquiltio).

Grupos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", colectivamente referidos como "hidrocarburos saturados e insaturados", pueden ser sustituidos con o interrumpidos por al menos un grupo seleccionado de aldehído, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, tio, O, S y N.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en este documento, representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención, que están dentro del alcance del juicio médico sano, adecuado para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores, sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, conmensurado con una relación de beneficio/riesgo razonable y efectivo para su uso propuesto, así como también las formas zwitteriónicas, en donde sean posibles, de los compuestos de la invención.

67

El término "profármaco" como se usa en este documento, representa compuestos que son rápidamente transformados in vivo al compuesto original de las fórmulas descritas en este documento, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la Serie de Simposium ACS, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas de las cuales se incorporan en este documento por referencia.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros cuando están presentes centros asimétricos o estereogénicos. Estos compuestos pueden ser designados por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente invención abarca barios estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros y diastereómeros pueden ser designadas "(±)" para claridad en la nomenclatura, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede denotar una implicación de centro quiral. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención, se pueden preparar sintéticamente

69

68

de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o por preparación de mezclas racémicas, seguido por métodos de resolución bien conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

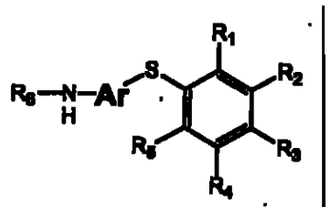
Los isómeros geométricos también pueden existir en los compuestos de la presente invención. La presente invención abarca los varios isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan del arreglo de sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono o un arreglo de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono, son designados por estar en la configuración "Z" o "E", en donde los término "Z" y "E" se usan de conformidad con los estándares IUPAC. Los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono, alternativamente pueden ser referidos como "cis" o "trans", en donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del enlace doble y "trans"

70

69

representa sustituyentes en lados opuestos del enlace doble. El arreglo de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico es designado como "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans", representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en donde los sustituyentes están dispuestos en tanto el mismo lado como el opuesto del plano del anillo, son designadas "cis/trans".

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo,

71

alternativamente, cualquiera uno o más de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 puede ser independientemente aminotiocarbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 es *cis*-cinamida o *trans*-cinamida definido como



"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo.

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquinilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo.

R_{10} y R_{11} pueden ser independientemente alcanoilo,

o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente

seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo.

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo,

en donde R_1 y R_2 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, en donde R_3 es la cinamida, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo de 5 a 7 elementos cuando R_1 es la cinamida,

con la condición de que R_6 no se hidrógeno, alquilo no sustituido, cicloalquilo saturado no sustituido, carboxialquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original, o heterociclilalquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original.

En una modalidad, los grupos que contienen carbonilo, se seleccionan de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo.

En otra modalidad, el grupo tio se selecciona de alquiltio, ariltio y tiol.

Las siguientes modalidades alternativas de R_6 pueden ser aplicadas a cualquiera de los compuestos descritos en este documento, por ejemplo, compuestos de fórmula (I) y (III).

En una modalidad, R_6 se selecciona de alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, un grupo que contiene carbonilo, tal como un carbonilo unido al grupo -NH, carboxi, ciano, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, perfluoroalquilo, alquilo sustituido, carboxialquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilalquilo sustituido, sulfonilo, sulfonato y tio;

En una modalidad, R_6 se selecciona de aldehído, alcanoilo, alquenilo, alquenoxi, alcoxi, alquinilo, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, carboxi, ciano, éster, éter, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, perfluoroalquilo, alquilo sustituido, carboxialquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilalquilo sustituido, sulfonilo y sulfonato.

En una modalidad, R_6 se selecciona de alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, carboxi, cicloalquilcarbonilo, éter, éster, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, sulfonilo y sulfonato.

En una modalidad, R_6 se selecciona de alcanoilo, alcanoilalquilo, amino, amido, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, carboxicicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo y sulfonilo.

En una modalidad, R_6 se selecciona de alcanoilo, grupo que contiene carbonilo, amido, arilo, heterociclilo sulfonilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, carboxialquilo sustituido, heterociclilalquilo sustituido (en donde el heterociclilo y/o el alquilo es sustituido), y tio.

En una modalidad, R_6 puede ser un alquilo sustituido seleccionado de amidoalquilo, aminoalquilo, ariloalquilo, carboxicicloalquilo, carboxicicloalquilalquilo, y cicloalquilalquilo. En otra modalidad, R_6 puede ser un amido seleccionado de aminocarbonilo, alquilamido, ariloamido, y ariloalquilamido. En aún otra modalidad, R_6 puede ser un grupo que contiene carbonilo, seleccionado de

74

alcoxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, y heterociclilalquilcarbonilo. Alternativamente, R_6 puede ser un sulfonilo seleccionado de alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilosulfonilo, ariloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, heterociclilalquilsulfonilo, y sulfoniloalquilsulfonilo.

En otra modalidad, R_6 es un alquilo sustituido, con sustituciones seleccionadas de carboxicicloalquilo, heterociclilo arilocarbonilo, arilohidroxialquilo y carboxi.

En una modalidad, R_6 se selecciona de alcanoilos sustituidos o no sustituidos, tales como: acetilo; carboxialquilos; carboxicicloalquilos, tales como carboxiciclohexilo; carboxialquilcicloalquilos, tales como carboximetilo o carboxietil ciclopentilo o ciclohexilo; carboxicicloalquilalquilos, tales como carboxiciclohexilalquilo; heterociclilos, tales como tetrahidropiranilos, dioxohexahidro-1λ^6-tiopiranilos, piridinas, y piperazinas y piperidinas N o C sustituidas o insustituidas; heterociclilcarbonilos; heterociclilalquilcarbonilos; sulfonilos, tales como arilsulfonilos, alquilsulfonilos, y sulfonamidas.

En una modalidad, R_6 es un alcanoilo que comprende un grupo alquilo unido a un grupo carbonilo, en donde el grupo alquilo es sustituido o no sustituido con al

76

menos, un grupo seleccionado de alquiltio, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

En otra modalidad, R_6 es un grupo alcanoilo que comprende un grupo alquilo sustituido con al menos, un grupo seleccionado de alcoxi, alquilo, amino, y heterociclilo. En otra modalidad, R_6 es un alcanoilo que es sustituido con al menos, un grupo seleccionado de amino e hidroxi.

En una modalidad, R_6 es un cicloalquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, alquiltio, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio, carboxi, carboxialquilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

En otra modalidad, R_6 es un cicloalquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, carboxi, y carboxialquilo.

En una modalidad, R_6 es un heterociclilo que es sustituido o no sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, alquiltio, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilocarbonilo, ariltio, carboxi,

ciano, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo heterociclilcarbonilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

En otra modalidad, R_6 es un heterociclilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, alcanoilo, amido, arilocarbonilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, éster, heterociclilcarbonilo, sulfonilo, y oxo. En otra modalidad, R_6 es un heterociclilo sustituido con un alquilo que es sustituido con al menos un grupo seleccionado de arilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carboxi, e hidroxi.

En otra modalidad, R_6 es un heterociclilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alcanoilo y éster, en donde el carbonilo del alcanoilo y éster está unido a un sustituyente seleccionado de alquenoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, e hidroxialquilo.

En una modalidad, R_6 es un heterociclilo no aromático unido a un grupo carbonilo. En una modalidad, el grupo carbonilo es un grupo -C(O)Rw. En una modalidad, Rw se selecciona de -NHR, -OR, alquilo, -alquilo-OR, y alquilo-OH, y R se selecciona de alquilo, CN y $-C(O)NH_2$. En una modalidad, el heterociclilo contiene un nitrógeno en el anillo. En otra modalidad, el heterociclilo contiene un nitrógeno en el anillo. En otra modalidad, el grupo -C(O)Rw

definido anteriormente, está unido ya sea al nitrógeno del heterociclilo o unido a un carbono en el anillo heterociclilo que está orto al nitrógeno. Heterociclilos no limitantes ejemplares incluyen, pirrolidina y piperidina.

En una modalidad, R_6 es un grupo heterociclilcarbonilo no aromático, es decir, -C(O)-heterociclilo. En una modalidad, el carbonilo está unido al nitrógeno del compuesto original. En una modalidad, el heterociclilo contiene un nitrógeno en el anillo. En otra modalidad, el nitrógeno del heterociclilo está unido al carbonilo.

En una modalidad, R_6 se selecciona de un alquilcicloalquilo sustituido con un grupo carboxi, y un cicloalquilo sustituido con un grupo carboxi.

En una modalidad, R_6 es un alquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquiltio, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

En otra modalidad, R_6 es un alquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de amido, amino, arilo, arilcarbonilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, y heterociclilo. En otra modalidad, R_6 es un alquilo sustituido con un heterociclilo que es sustituido con al

menos un grupo seleccionado de alquilo, alcanoilo, y alcoxicarbonilo. En otra modalidad, R_6 es un alquilo sustituido con un arilo que es sustituido con un grupo hidroxi.

En una modalidad, R_6 es un amido sustituido con al menos un grupo seleccionado de hidrógeno alquiltio, alcanoilo, alquenilo, alcoxi, alquilo, alquinilo, amido, amino, arilo, ariltio, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

En otra modalidad, R_6 es un amido sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, alcanoilo, arilo, arilalquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, e hidroxialquilo. En otra modalidad, R_6 es un tioamido. En otra modalidad, R_6 es un amido sustituido con un alcanoilo que es sustituido con un grupo alcoxi.

En una modalidad, R_6 se selecciona de alcanoilo, alcoxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, arilalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, éster, heterociclilcarbonilo, heterociclilalquilcarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, y tiocarbonilo.

En otra modalidad, R_6 se selecciona de aminoalquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo,

heterociclilcarbonilo, heterociclilalquilcarbonilo, e hidroxialquilcarbonilo.

En una modalidad, R_6 es un sulfonilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, amino, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, y sulfonilalquilo.

En una modalidad, cualquiera de R_1-R_5 se selecciona de:

- alquilo, el cual puede ser seleccionado de alcoxialquilo, arilalquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, carboxicicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, e hidroxialquilo;

- alcanoilo, el cual puede ser seleccionado de alcanoiloxi, aminoalcanoilo, arilalcanoilo, e hidroxialcanoilo;

- alquenilo, el cual puede ser carboxialquenilo;

- alcoxi, el cual puede ser seleccionado de alcoxialcoxi, amidoalcoxi, aminoalcoxi, carboxialcoxi, carboxicicloalcoxi, e hidroxialcoxi;

- aldehído, el cual puede ser aldehído hidrazona;

- amido, el cual puede ser seleccionado de alquilamido, alquilsulfonilamido, alcoxicarbonilamido, aminocarbonilo, arilcarboxiamido, arilsulfonilamido, carboxiamido, carboxiaminocarbonilo, y heterociclilamido, heterociclilsulfonilamido, hidroxiamido,

80

sulfonilalquilamido;

- amino, el cual puede ser seleccionado de carboxiamino, heterociclilamino, hidroxiamino;

- grupo que contiene carbonilo, el cual puede ser seleccionado de arilalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxicarbonilo, carboxialquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo;

- éster, el cual puede ser seleccionado de alcanoiloxialquilo; - perfluoroalquilo, el cual puede ser seleccionado de trifluorometilo;

- sulfonilo, el cual puede ser seleccionado de alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, heterociclilalquilsulfonilo, y sulfonilalquilsulfonilo; y

- tio, el cual puede ser seleccionado de alquiltio, tioamido, y carboxitioalcoxi.

En una modalidad, R_1 y R_2 se seleccionan de hidrógeno alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio, y otros grupos que contienen carbonilo.

En otra modalidad, R_1 y R_2 se seleccionan de hidrógeno alquilo, halógeno, haloalquilo, y nitro.

82

En una modalidad, R_1 y R_2 son haloalquilo, R_3 es un "trans-cinamida," R_4 y R_5 son hidrógeno y Ar es un anillo arilo.

En una modalidad, R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno aldehído, alcanoilo, alquilo, alquiltio, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, arilcarbonilo, ariltio, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol, y

cuando R_{10} y R_{11} no se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente, entonces R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno alquilo, alquiltio, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, amido, alcoxi, arilo, ariltio, arilcarbonilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, y sulfonilo y tiol.

En una modalidad, R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, arilo, carboxialquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, y heterociclilamino.

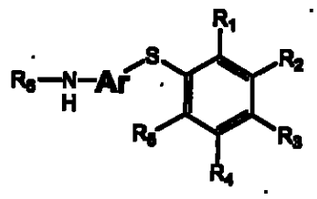
En una modalidad, R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un

82

sustituyente seleccionado independientemente de alquilo, alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoilamino, alcanoiloxialquilo, alcanoilaminoalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, amino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, arilalcoxicarbonilo, aminoalquilo, aminoalcanoilo, aminocarbonilo, arilsulfonilaminocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, carboxicarbonilo, carboxaldehído, carboxamido, carboxamidoalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, hidroxi, hidroxialcanoilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo, heterociclilsulfonilaminocarbonilo, y tetrazolilo.

En otra modalidad, R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, tetrahidropiridilo, y tiomorfolinilo.

Otra modalidad de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

y sales y profármacos de los mismos,

84

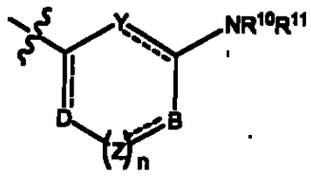
83

farmacéuticamente aceptables,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de:

(A) sustituyentes de fórmula IV:



IV

en donde D, B, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$, y $-NR^{34}-$;

n es un número entero de cero a tres; y

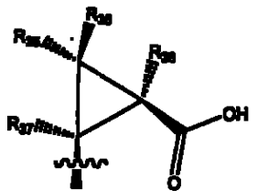
R^{31}, R^{32}, R^{33}, y R^{34} son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, alquilaminocarbonil alquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, y carboxialquilo; y

(B) derivados de ciclopropilo seleccionados de

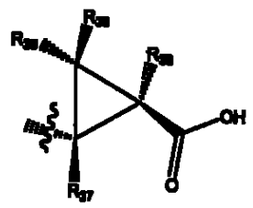
85

84

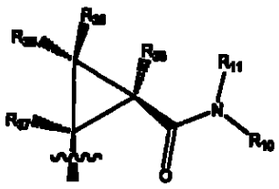
ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida definidos como



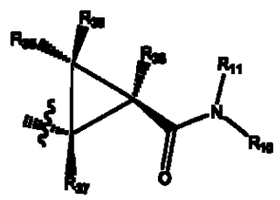
"ácido cis-ciclopropanoico"



"ácido trans-ciclopropanoico"



"cis-ciclopropanamida"



"trans-ciclopropanamida"

en donde R_{35} y R_{36} son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, y carboxialquilo, y

en donde R_{37} y R_{38} son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, alquilaminocarbonilalquilo y dialquilaminocarbonilalquilo, y

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, carboxi,

86

ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, y

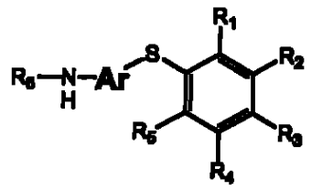
en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo,

en donde R_1 y R_2 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, en donde R_3 se selecciona de sustituyentes de fórmula IV y derivados de ciclopropilo como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo de 5 a 7 elementos cuando R_1 es

86

seleccionado de sustituyentes de fórmula IV y derivados de ciclopropilo, como se define anteriormente.

Otra modalidad de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:

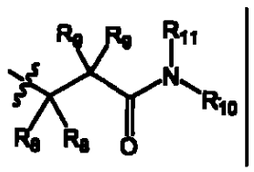


I

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterocíclico, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 o R_3 se seleccione de:



Fórmula VI

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados

88

87

independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo.

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo.

R_{10} y R_{11} pueden ser independientemente alcanoilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo.

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo,

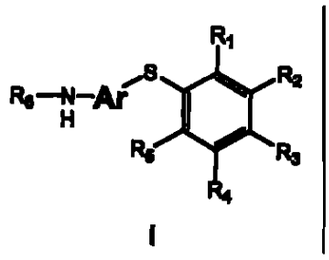
89

88

alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo,

en donde R_1 y R_2 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, en donde R_3 es el sustituyente de fórmula IV, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo de 5 a 7 elementos, cuando R_1 es el sustituyente de fórmula IV.

Otra modalidad de la presente invención, proporciona un compuesto de fórmula I:



I

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, y R_5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo,

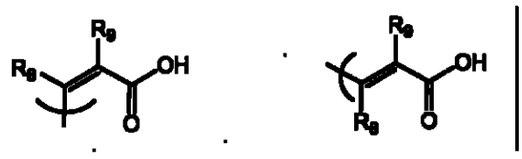
90

89

hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

en donde R_6 se selecciona de alquilo, aldehído, alcanoilo, alquenilo, alquenoxi, alcoxi, alquinilo, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, carboxi, ciano, éster, éter, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, perfluoroalquilo, alquilo sustituido, carboxialquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilalquilo sustituido, sulfonilo y sulfonato,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de: ácidos cinámicos de fórmula VII:



"ácido *cis*-cinámico" "ácido *trans*-cinámico"

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y

91

heterociclilcarbonilo;

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, o

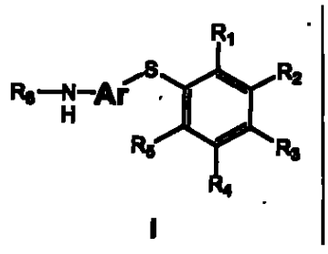
R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros

grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

en donde R_1 y R_2 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, en donde R_3 se selecciona de sustituyentes de fórmula VII, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos cuando R_1 se selecciona de sustituyentes de fórmula VII.

Otra modalidad de la presente invención, proporciona un compuesto de fórmula I:



I

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros

92

grupos que contienen carbonilo,

alternativamente, cualquiera uno o más de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 puede ser independientemente aminotiocarbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 es *cis*-cinamida o *trans*-cinamida definido como



"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

o alternativamente, con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se seleccione de A. sustituyentes de fórmula IV y B. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida, como se define anteriormente,

o alternativamente, con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de sustituyentes de fórmula VI, como se define anteriormente,

o alternativamente, con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de sustituyentes de fórmula VII, como se define anteriormente,

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi,

94

93

ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, hidroxi, cetona, nitro y otros grupos que contienen carbonilo.

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro y otros grupos que contienen carbonilo,

R_{10} y R_{11} pueden ser independientemente alcanoilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros

95

grupos que contienen carbonilo,

en donde R_1 y R_2 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, en donde R_3 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV y derivados de ciclopropilo como se definen anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo de 5 a 7 elementos cuando R_1 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV y derivados de ciclopropilo, como se define anteriormente,

o alternativamente, en donde R_1 y R_2, y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, cuando R_3 se selecciona de sustituyentes de fórmula VI como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo de 5 a 7 elementos, cuando R_1 se selecciona de sustituyentes de fórmula VI como se define anteriormente,

o alternativamente, en donde R_1 y R_2, y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, cuando R_3 se selecciona de sustituyentes de fórmula VII como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo de 5 a 7 elementos, cuando R_1 se selecciona de sustituyentes de fórmula VII como se define

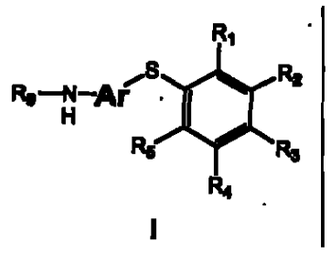
anteriormente,

con la condición de que:

(i) cuando R_6 es hidrógeno, entonces R_{10} ó R_{11} es un cicloalquilo; y

(ii) R_6 no es alquilo no sustituido, o cicloalquilo saturado no sustituido, carboxialquilo no sustituido, o heterociclilalquilo no sustituido.

Otra modalidad de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol y grupos que contienen carbonilo seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y

heterociclilcarbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 es *cis*-cinamida o *trans*-cinamida seleccionado de:



"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

o alternativamente, con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se seleccione de A. sustituyentes de fórmula IV y B. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida, como se define anteriormente, sustituyentes de fórmula VI, como se define anteriormente, y sustituyentes de fórmula VII, como se define anteriormente,

en donde R_6 se selecciona de grupos alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo.

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados

97

independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio, y tiol y grupos que contienen carbonilo seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, y grupos que contienen carbonilo seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y

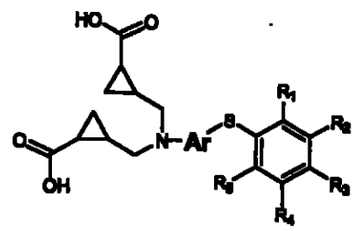
99

98

heterociclilcarbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, y grupos que contienen carbonilo seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo.

Otra modalidad de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V:



V

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo,

100

hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de cinamidas seleccionadas de *cis*-cinamida y *trans*-cinamida definido como



"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

o alternativamente, con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se seleccione de A. sustituyentes de fórmula IV y B. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida, como se define anteriormente, sustituyentes de fórmula VI, como se define anteriormente, y sustituyentes de fórmula VII, como se define anteriormente,

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, tio y otros

grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo;

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo, o

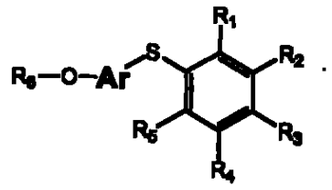
R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio, y tiol, y grupos que contienen carbonilo seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado

independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

en donde R_1 y R_2 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, en donde R_3 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII y derivados de ciclopropilo como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, cuando R_1 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo como se define anteriormente.

Otra modalidad de la presente invención, proporciona un compuesto de fórmula III:



III

102

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, y R_5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo,

en donde R_6 se selecciona de alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, un grupo que contiene carbonilo, tal como carbonilo unido al -NH, carboxi, ciano, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, perfluoroalquilo, alquilo sustituido, carboxialquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclilalquilo, sulfonilo, sulfonato y tio;

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 es *cis*-cinamida o *trans*-cinamida definido como



"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

o alternativamente, con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se seleccione de A. sustituyentes de

107

103

fórmula IV y B. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida, como se define anteriormente,

o alternativamente, con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se seleccione de sustituyentes de fórmula VI, como se define anteriormente,

o alternativamente, con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se seleccione de sustituyentes de fórmula VII, como se define anteriormente,

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, hidroxi, cetona, nitro y otros grupos que contienen carbonilo.

en donde R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro y otros grupos que contienen carbonilo,

R_{10} y R_{11} pueden ser independientemente alcanoilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo,

108

104

alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, y

en donde R_1 y R_2 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, en donde R_3 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV y derivados de ciclopropilo como se definen anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo de 5 a 7 elementos cuando R_1 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV y derivados de ciclopropilo, como se define anteriormente,

o alternativamente, en donde R_1 y R_2, y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, cuando R_3 se selecciona

109

105

de sustituyentes de fórmula VI como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo de 5 a 7 elementos, cuando R_1 se selecciona de sustituyentes de fórmula VI como se define anteriormente,

o alternativamente, en donde R_1 y R_2, y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, cuando R_3 se selecciona de sustituyentes de fórmula VII como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y/o R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo de 5 a 7 elementos, cuando R_1 se selecciona de sustituyentes de fórmula VII como se define anteriormente.

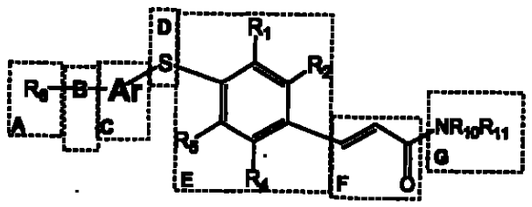
En una modalidad, R_6 se selecciona de alcanoalquilo, amino, amido, arilo, arilalquilo, grupo que contiene carbonilo, carboxicicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, sulfonilo.

Preparación de Compuestos

La preparación de los compuestos de la invención se puede ejemplificar por los siguientes esquemas de reacción y reacciones.

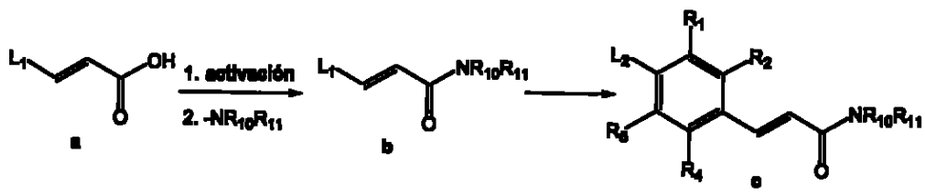
En una modalidad, la síntesis del compuesto de fórmula II se puede contemplar como piezas en conjunto a varios componentes A-G, como se ilustra abajo:

110



II

Uno de habilidad ordinaria en la técnica, apreciará que los componentes A-G pueden ser capas de ensamblarse en cualquier orden. El componente B puede ser, por ejemplo, NH u O. Los componentes F y G se pueden preparar, por ejemplo, activando un ácido acrílico protegido a con un reactivo que contiene $-NR_{10}R_{11}$ para formar acrilamida b, como se muestra en el Esquema de Reacción 1.



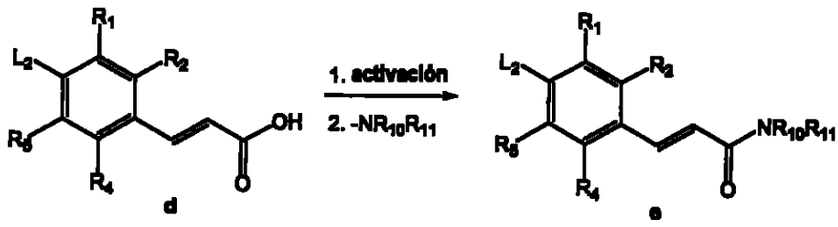
Esquema de Reacción 1

Aunque el Esquema de Reacción 1 muestra la forma *trans* de acrilamida b, uno de habilidad ordinaria en la técnica puede apreciar que la forma *cis* o *trans*, se puede

preparar en cualquiera de los Esquemas de Reacción descritos.

El componente E se puede preparar por conversión subsecuente del extremo funcionalizado de b en cinamida c. El grupo arilo se puede sustituir con uno cualquiera de los sustituyentes R_1, R_2, R_4, R_5 y L_2 antes o después de reaccionar con b. Grupos L_1 incluyen furilo, hidrógeno, triflato y halógeno (por ejemplo, reacciones de acoplamiento organometálicas). Grupos L_2 ejemplares incluyen hidroxi, éster de sulfonato, halógeno y sulfuro de arilo.

Contrariamente, un grupo arilo (o disulfuro de arilo), puede ser funcionalizado con un ácido acrílico, como en d, y subsecuentemente reaccionar para formar una cinamida e, como se muestra en el Esquema de Reacción 2.



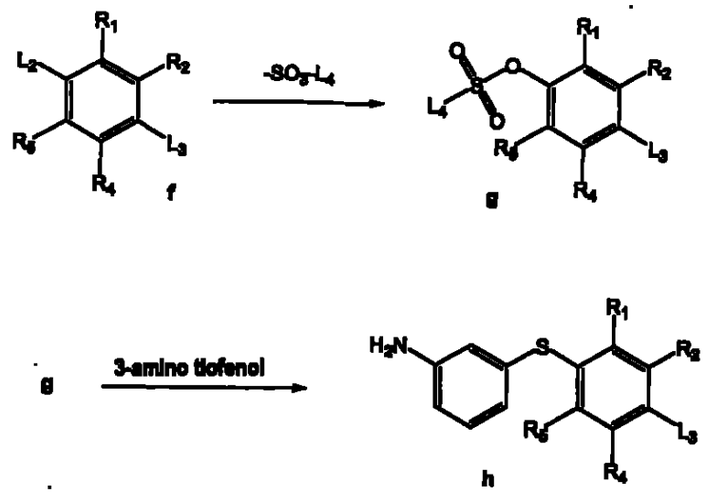
Esquema de Reacción 2

Uno de habilidad ordinaria en la técnica, apreciará que el componente F puede ser formado simultáneamente con el componente E, por ejemplo, por

108

condensación de benzaldehído con otra molécula que contiene carbonilo (por ejemplo, condensaciones de tipo aldol o Knoevenagel).

Los componentes C y D, del sulfuro de arilo o heteroarilo, se pueden unir a un grupo arilo haciendo reaccionar el grupo arilo con un tiol o un tiolato. Reacciones que forman sulfuro de arilo ejemplares se describen en el documento WO 00/59880, pp. 71-90, descripciones de la cual se incorporan por referencia en este documento en su totalidad. Alternativamente, un grupo arilo, tal como un fenol, se puede hacer reaccionar con especies que contienen sulfonato o ácido sulfónico, para producir un éster de ácido arilsulfónico correspondiente, como se muestra en el Esquema de Reacción 3 abajo.



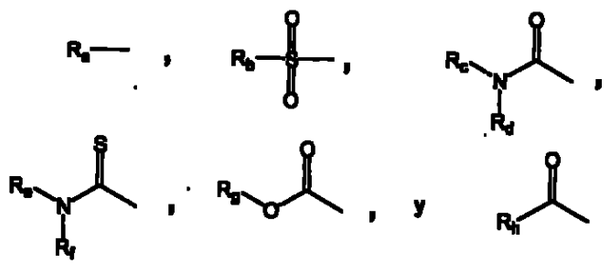
Esquema de Reacción 3

113

L_2 puede ser un grupo hidroxi, o cualquier grupo capaz de reaccionar con reactivos que contienen la unidad -SO_3-L_4. Reactivos ejemplares que contienen la unidad -SO_3-L_4 incluyen ácido trifluorometansulfónico. L_3 puede ser un ácido cinámico o *cis* o trans cinamida o cualquier precursor a un ácido cinámico o cinamida.

El éster de ácido sulfónico g en el Esquema de Reacción 3, se puede unir a un grupo arilo por reacción con, por ejemplo, un ariltiol sustituido o no sustituido, o cualquier otro reactivo capaz de reaccionar con g. El Esquema de Reacción 3 ilustra la reacción del éster de ácido sulfónico g con 3-amino tiofenol para producir la unidad 3-aminofenilsulfanilo, h.

Uno de habilidad ordinaria en la técnica apreciará que las unidades de amina secundarias, los componentes A y B, es decir, R_6-NH-, se pueden preparar en un número de formas. En una modalidad, R_6 se selecciona de:



en donde:

R_a se selecciona de alquenilo, alquinilo, arilo,

amino, carboxi, ciano, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido; y tio;

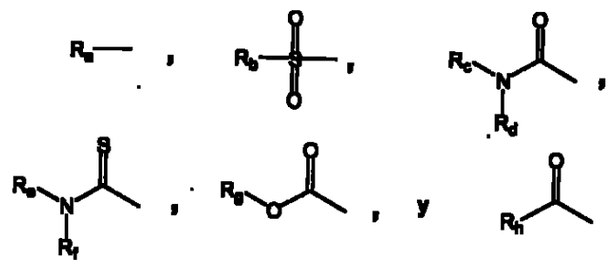
R_b se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, amido, arilo, cicloalquilo, carboxialquilo, ciano, éter, halógeno, heterociclilo e hidroxi;

R_c, R_d, R_e y R_f son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo, o R_c y R_d o R_e y R_f se pueden unir para formar un anillo de 3 a 12 elementos, los cuales pueden contener opcionalmente uno o más átomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente pueden ser sustituidos;

R_g se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carboxi, cicloalquilo, éter, heterociclilo, cetona y otros grupos que contienen carbonilo; y

R_h se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, amido, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo.

En otra modalidad, R_6 se selecciona de:



en donde:

R_a se selecciona de alquenilo, alquinilo, arilo, amino, carboxi, ciano, éter, heterociclilo, cetona, nitro, alquilo sustituido, con al menos un sustituyente seleccionado de alquiltio, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo y tiol, y cicloalquilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, alquiltio, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio, carboxi, carboxialquilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo y tiol;

R_b, se selecciona de alquilo, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, amido, arilo, cicloalquilo, carboxialquilo, ciano, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi y cetona;

112

R_c, R_d, R_e y R_f son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, amido, arilo, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, cetona, nitro y heterociclilo, o R_c y R_d, o R_e y R_f se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 12 elementos sustituido o no sustituido, o un anillo heterociclilo de 3 a 12 elementos sustituido o no sustituido, el cual comprende uno o más átomos seleccionados de N, O y S,

en donde el anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido comprende al menos, un sustituyente seleccionado de alquilo, alquiltio, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, sulfonato, sulfonilo y tiol;

R_g se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcanoilo, aldehído, alquenilo, alcoxi, alquinilo, amido, amino, arilo, arilcarbonilo, carboxi, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, éster, éter, heterociclilo, heterociclilcarbonilo y cetona; y

R_h se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquiltio, alquenilo, alquinilo, alcanoilo, aldehído, alcoxi, arilo, arilcarbonilo, ariltio, amido, carboxi,

117

113

cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

En una modalidad, R_6 se puede unir haciendo reaccionar el derivado NH_2- h, (preparado mediante por ejemplo, el Esquema de Reacción 3), con un reactivo que contiene R_6, o un precursor R_6. Por ejemplo, R_6 se puede unir haciendo reaccionar h con un haluro que contiene R_6, haluro de carbonilo, oxo o cetona, aldehído, haluro de sulfonilo (tal como un cloruro de sulfonilo que contiene R_6), isocianato, isotiocianato, haloformiato (tal como cloroformiato), éster, hidroxi o alcohol, ácido carboxílico y anhídrido.

En una modalidad, el grupo NH_2 en el derivado h, se puede proteger con un grupo protector P para formar una amina NHP protegida. El derivado NHP entonces se puede hacer reaccionar con un reactivo o precursor que contiene R6 para formar un derivado NR_6P seguido por desprotección para formar el derivado NHR_6.

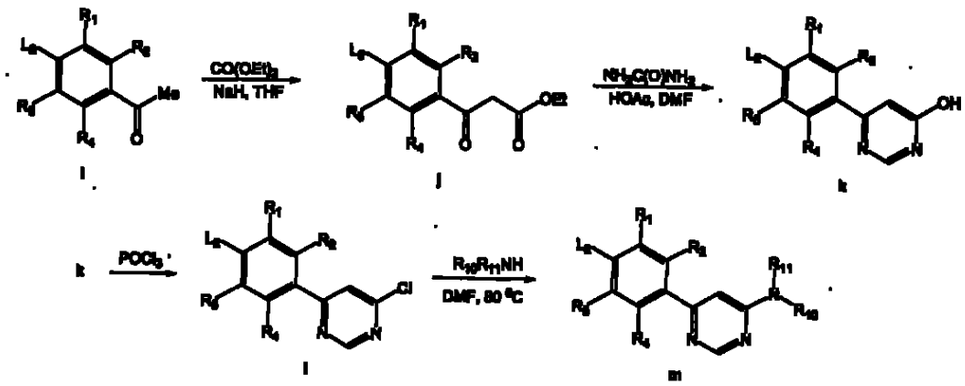
En una modalidad, h se puede convertir a otro material de partida capaz de reaccionar con un reactivo que contiene R_6.

En una modalidad, R_6 se puede unir al componente B antes de la formación del sulfuro de diarilo. Por ejemplo, el reactivo g (preparado mediante, por ejemplo, el

MB

114

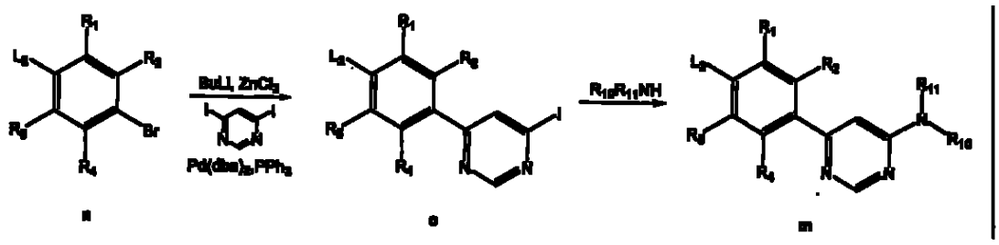
Esquema de Reacción 3, se puede hacer reaccionar con N_6-N(H)-tiofenil. La síntesis de derivados de pirimidina (Componente F de fórmula II), se muestra en el Esquema de Reacción 4. L_2 es como se describe anteriormente. La reacción de metilcetona i con dietilcarbonato bajo catalizadores base, conduce al beta-cetoéster j. La condensación de j con formamidina proporciona 4-hidroxipirimidina k, el cual se puede convertir en 4-cloropirimidina l. El desplazamiento del cloruro de l por una amina, entonces proporciona la pirimidina m.



Esquema de Reacción 4

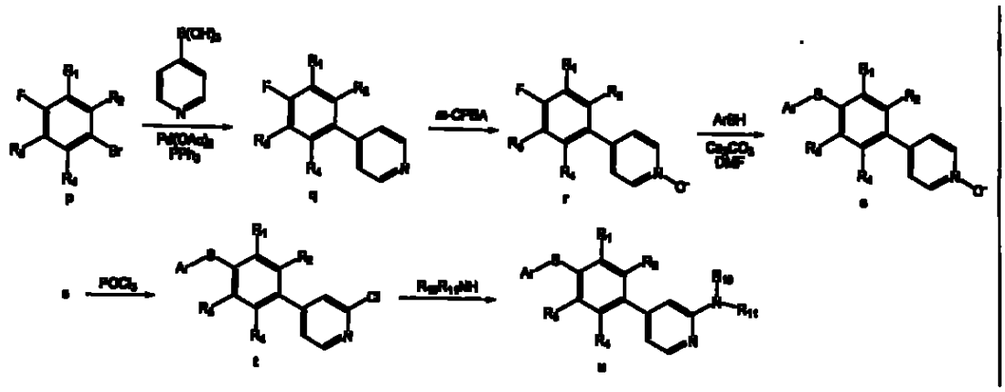
Otra ruta a las pirimidinas 4,6-disustituidas, se ilustra en el Esquema de Reacción 5. La transmetalación de n con n-BuLi/$ZnCl_2$, seguida por acoplamiento cruzado catalizado por Pd con 4,6-diyodopirimidina, conduce a yodopirimidina o. La reacción de o con las aminas seleccionadas proporciona la pirimidina m.

119



Esquema de Reacción 5

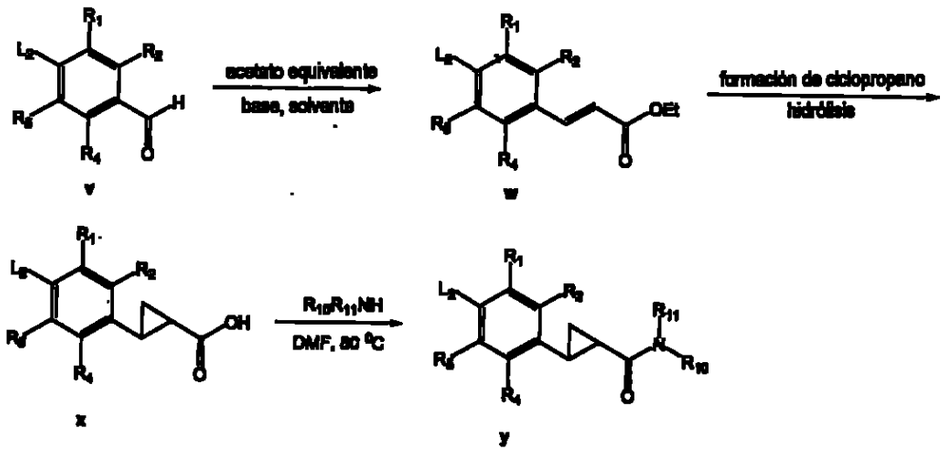
La síntesis de derivados piridina (Componente F de fórmula II), se puede lograr como se muestra en el Esquema de Reacción 6. El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de 1-bromo-4-fluorobenceno apropiadamente sustituido p y ácido 4-piridin borónico, proporciona la piridina 1. La oxidación de q proporciona óxido de piridinio r. El desplazamiento de fluoruro de r con un aril tiol proporciona diarilsulfuro s. El tratamiento de s con $POCl_3$ conduce a 2-cloropiridina t. Finalmente, la reacción de t con aminas seleccionadas proporciona 2-aminopiridina u.



Esquema de Reacción 6

116

Los derivados ciclopropilo (Componente F de fórmula II), pueden ser accedidos por los procesos mostrados en el Esquema de Reacción 7, en donde L_2 es como se describe anteriormente. El aldehído v es tratado con un acetato equivalente bajo condiciones básicas para proporcionar el éster w. La reacción de w con yoduro de trimetilsulfoxonio en la presencia de base (por ejemplo, NaH), seguida por hidrólisis del éster intermediario (usando, por ejemplo, NaOH en alcohol), proporciona el ácido ciclopropano x. El tratamiento de x con una amina proporciona ciclopropanamida y.



Esquema de Reacción 7

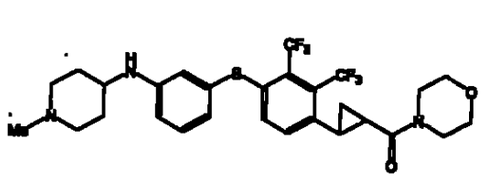
Los derivados ciclopropilo, también se pueden preparar por acoplamiento mediado por paladio de un diarilsulfuro halo o trifluorosulfonilo sustituido con un alqueno apropiadamente sustituido. El acoplamiento se puede

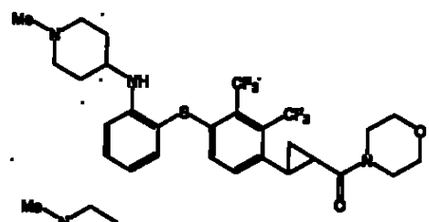
121

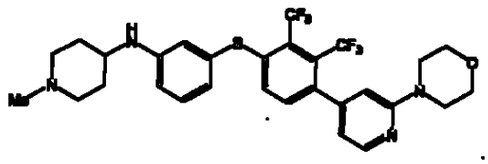
117

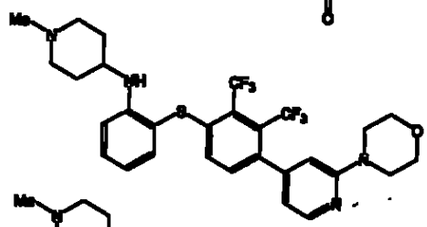
lograr usando, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), $Pd_2(dba)_3$, o similares. La ciclopropanación (usando por ejemplo, diazoacetato de etilo y catalizador de rodio), entonces proporciona el derivado de ciclopropano diarilsulfuro. El acoplamiento directo de ciclopropanos sustituidos con diarilsulfuros halo o tri-fluorosulfonilos sustituidos, también proporciona derivados de ciclopropano diarilsulfuro.

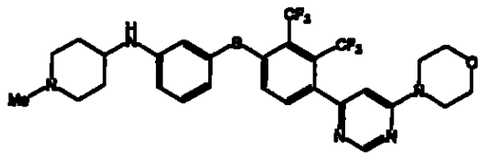
Derivados de los Ejemplos 18 y 194 se dan abajo en la Tabla 1.

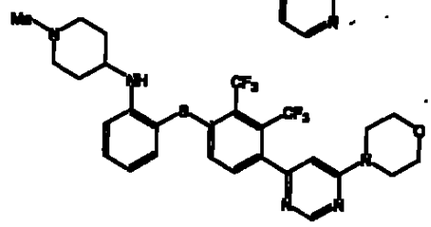












Derivados de Ejemplo 18 Derivados de Ejemplo 194

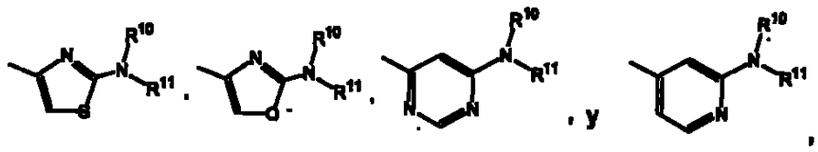
Tabla 1

122

118

Otras sustituciones se pueden realizar por las enseñanzas de las Publicaciones Nos. WO 00/39081, WO 00/59880, WO 02/02522, y WO 02/02539, descripciones de las cuales se incorporan en este documento por referencia.

Ejemplos no limitantes de grupos de Fórmula IV incluyen



en donde R_{10} y R_{11} son como se definen anteriormente.

Composiciones Farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden ser especialmente formuladas para administración tópica. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden ser especialmente formuladas para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parental, para administración rectal, o para administración vaginal. Las composiciones farmacéuticas pueden abarcar formas cristalinas y amorfas del(los)

123

119

ingrediente(s) activo(s).

Como se usa en este documento, la frase "portador farmacéuticamente aceptable", se refiere a cualquiera y a todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes que retardan la absorción e isotónicos, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tal medio y agentes para sustancias farmacéuticamente activas, es bien conocido en la técnica. Las composiciones pueden también contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales o mejoradas. Las composiciones farmacéuticas también se pueden incluir en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para administración.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención, pueden ser administradas a humanos y otros animales oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como por polvos, ungüentos o gotas), bocalmente, o como un atomizador nasal u oral. Las composiciones también pueden ser administradas a través de los pulmones por inhalación. El término "administración parenteral" como se usa en este documento, se refiere a modos de administración, los cuales incluyen inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal,

124

intracisternal, subcutánea e intraarticular e infusión.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden soluciones acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptable, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como también polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles, solo antes del uso. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen, agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol), y mezclas adecuados de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por el uso de tensoactivos.

Estas composiciones pueden también contener adyuvantes tales como preservativos, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. Pueden también contener marcadores u otros agentes imitadores, los cuales son bien conocidos en la técnica. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, y ácido fenol sórbico.

También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, y cloruro de sodio. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable, se puede llevar aproximadamente por la inclusión de agentes, los cuales retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto del fármaco, puede ser deseable disminuir la absorción del fármaco después de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede realizar por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. El material acuoso se puede usar solo o junto con estabilizadores como sea necesario. La relación de absorción del fármaco, entonces depende de su relación de disolución, la cual en cambio, puede depender del tamaño del cristal y forma cristalina.

Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco parenteralmente administrado, se puede realizar disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo aceitoso.

Las formas de depósito inyectables se pueden elaborar formando matrices microencapsulantes del fármaco en los polímeros biodegradables, tales como polilácticido-poliglicólido. Dependiendo de la relación del fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado,

122

la relación de fármaco liberado se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito, también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones, las cuales son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriano, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles, las cuales se pueden disolver o dispersar en agua estéril o medio inyectable estéril solo antes del uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. Tales formas pueden incluir formas que se disuelven o desintegran rápidamente en el ambiente oral. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, (a) rellenadores o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes tales como celulosa y derivados de celulosa (tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa), alginatos,

127

123

gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; (c) humectantes tales como glicerol; (d) agentes desintegrantes tales como glicolato almidón de sodio, croscarmelosa, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (e) agentes que retardan la solución tales como parafina; (f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternarios; (g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, poloxámeros, y polietilenglicoles; (h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita; (i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y (i) deslizantes tales como talco y dióxido de silicio. Otros excipientes adecuados incluyen por ejemplo, citrato de sodio o fosfato dicalcio. Las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores.

Las composiciones sólidas o semi-sólidas de un tipo similar, también se pueden emplear como rellenadores en cápsulas de gelatina llenas duras y suaves usando tales excipientes como lactosa o azúcar de lecho, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular.

Las formas de dosificación sólidas, que incluyen

128

aquellas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos anestésicos y funcionales y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden también contener opcionalmente, agentes opacificantes y colorantes. También pueden estar en una forma capaz de liberación controlada o sostenida. Ejemplos de composiciones incrustadas que pueden ser usadas para tales propósitos incluyen, sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como ciclodextrinas, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, dimetil formamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, nuez molida, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol,

alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificadores y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes. Otros ingredientes incluyen saborizantes, para disolver o desintegrar las formas orales o bucales.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, tales como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitan y sorbitol de polietileno, celulosa o derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal, pueden ser supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidas a temperatura ambiente, pero líquidas a la temperatura corporal y por lo tanto, fusionan en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Los compuestos de la presente invención, también pueden ser administrados en la forma de liposomas. Como se

conoce en la técnica, las liposomas son derivadas de manera general, de fosfolípidos o sus sustancias lípidas. Las liposomas pueden también ser formadas por monocapa lípida, bicapa u otros sistemas laminares o multilaminares que están dispersos en un medio acuoso. Cualquier líquido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable, capaz de formar liposomas, se puede usar. Las presentes composiciones en forma de liposoma, pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, preservativos y excipientes. Lípidos ejemplares incluyen los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas.

Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, New York (1976), p. 33 et seq.

Los compuestos de la presente invención, también se pueden usar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Por "sal farmacéuticamente aceptable", significan aquellas sales que están, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para uso en contacto con el tejido de humanos y animales inferiores, sin la toxicidad indebida, irritación y respuestas alérgicas, y son conmensuradas con una relación beneficio/riesgo razonables. Las sales

127

farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describe sales farmacéuticamente aceptables en J Pharm Sci, 1977, 66:1-19. Las sales pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o separadamente, haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenesulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato and undecanoato. También los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con tales agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil sulfatos, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; o haluros de aralquilo, tales como bromuros de

132

bencilo y fenetilo y otros. Con ello, se obtienen los productos dispersables o solubles en agua o aceite.

Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, incluyen tales ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y tales ácidos orgánicos como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

La presente invención incluye todas las sales y formas cristalinas de tales sales. Las sales de adición básicas se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de compuestos de esta invención, combinando un grupo que contiene ácido carboxílico con una base adecuada, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonado de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica, primar, secundaria o terciaria. Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables incluyen cationes a base de metales álcalis o metales alcalino térreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y cationes de amina y amoníaco cuaternarios no tóxicos incluyen, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina y etilamina. Otras aminas orgánicas representativas empleadas para la formación de sales de adición de base incluyen,

etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

La composición farmacéutica también se puede administrar intranasalmente, tópicamente o vía inhalación. Las formas de dosificación para administración tópica, pulmonar y nasal de un compuesto de esta invención incluyen, polvos, atomizadores, ungüentos, geles, cremas e inhalantes. El compuesto activo es mezclado bajo condiciones estériles o no estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier preservativo, amortiguadores o propulsores que puedan ser requeridos. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos para los ojos, polvos y soluciones, también están contempladas por estar dentro del alcance de esta invención.

Métodos de tratamiento

Una modalidad de la invención, proporciona un método para tratar un sujeto que sufre de enfermedades elegidas de enfermedades inflamatorias, tales como enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, y enfermedades autoinmunes.

En una modalidad, el método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos descritos en este documento. En una modalidad, la

130

composición farmacéutica puede comprender cualquiera de los compuestos descritos en este documento, como el único compuesto activo o en combinación con otro compuesto, composición o material biológico.

En una modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento de profilaxis en la cual, se desea la inhibición de la inflamación o supresión de respuestas inmunes. En otra modalidad, el método comprende suprimir una respuesta inmune que comprende administrar a un sujeto la composición farmacéutica.

Otra modalidad de la invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada al menos en parte, por LFA-1, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende cualquier compuesto descrito en este documento. En una modalidad, una "enfermedad mediada al menos en parte por LFA-1" como se usa en este documento, se refiere a una enfermedad que resulta parcialmente o completamente de enlace a LFA-1.

Otra modalidad de la invención proporciona un método para tratar una enfermedad sensible a un inhibidor de LFA-1, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende cualquier compuesto descrito en este documento.

En una modalidad, un "sujeto" como se usa en este documento, es un mamífero, tal como un humano. En una

137

modalidad, el sujeto es sospechoso de tener una enfermedad inflamatoria o autoinmune, por ejemplo, que muestra al menos un síntoma asociado con una enfermedad inflamatoria o autoinmune. En otra modalidad, el sujeto es un susceptible a tener una enfermedad inflamatoria o autoinmune, por ejemplo, un sujeto genéticamente dispuesto a tener la enfermedad.

Los términos "tratamiento", "método terapéutico" y sus cognados, se refiere a tanto tratamiento terapéutico como medidas profilácticas/preventivas. Aquellos en necesidad del tratamiento, pueden incluir individuos que ya tienen una enfermedad médica particular, así como también aquellos en riesgo de la enfermedad (es decir, aquellos quienes están probablemente, finalmente adquiriendo el trastorno). Un método terapéutico resulta en la prevención o alivio de síntomas o una otra desventaja biológica deseada, y puede ser evaluado por signos clínicos mejorados, comienzo retardado de la enfermedad, niveles reducidos/elevados de linfocitos y/o anticuerpos, etc.

El término "enfermedad inmune", se refiere a trastornos y condiciones en las cuales una respuesta inmune es aberrante. La respuesta aberrante puede ser debido a proliferación anormal, maduración, supervivencia, diferenciación o función de células inmunes, tales como, por ejemplo, células T o B.

136

Indicaciones ejemplares que pueden ser tratadas por un método de conformidad con la invención incluyen, pero no se limitan a: lesión isquémica-reperfusión, tal como lesión por reperfusión pulmonar; apoplejía, asma; infarto al miocardio; psoriasis, tales como psoriasis de placa crónica, pustular, gotosa, y eritrodérmica; aterosclerosis; dermatitis atópica; hepatitis; síndrome de angustia respiratoria en adulto; ulceración crónica; fibrosis de pulmón; enfermedad de injerto contra hospedero; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; síndrome de Sjögrens; esclerosis múltiple; tiroiditis autoinmune; glomerulonefritis; lupus eritematoso sistémico; diabetes; cirrosis biliar primaria; uveoretinitis autoinmune; escleroderma; artritis, tal como artritis psoriática y artritis de Lyme; hepatitis fulminante; lesión inflamatoria hepática; enfermedades de la tiroides tales como enfermedad de Graves; rechazo al transplante (isletas, hígado, riñón, corazón, etc.); lesión inflamatoria del pulmón; pneumonitis por radiación; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; lesión glomerular inflamatoria; enteritis inducida por radiación; oclusión de arteria periférica; rechazo al injerto; y cáncer.

En una modalidad, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cualquiera de las

indicaciones listadas abajo.

En una modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar psoriasis. La psoriasis se puede manifestar como una de cuatro formas: placa crónica, pustular, gotosa y eritrodérmica. Por ejemplo, el papel del antagonismo de LFA-1 puede ser soportado clínicamente con el uso de anticuerpo monoclonal Efalizumab (Raptiva™), como un tratamiento para psoriasis de placa crónica moderada a severa (Lebwohl et al., N Engl J Med, 349(21): 2004-2013, 2003). Similarmente, moléculas pequeñas antagonistas de LFA-1, pueden ser tratamientos efectivos para psoriasis y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes (Liu, G., Expert Opinion, 11:1383, 2001).

El papel del antagonismo de LFA-1 en tratamiento de artritis, puede ser demostrado usando un modelo de artritis inducida por colágeno en murina, de conformidad con el método de Kakimoto et al., Cell Immunol 142:326-337, 1992; un modelo de artritis inducida por colágeno en rata, de conformidad con el método de Knoerzer et al., Toxicol Pathol 25:13-19, 1997; un modelo de artritis adyuvante en rata, de conformidad con el método de Halloran et al., Arthritis Rheum 39:810-819, 1996; un modelo de artritis inducida por la pared celular estreptococal de rata, de conformidad con el método de Schimmer et al., J Immunol, 160:1466-1477, 1998; y un modelo de artritis reumatoide

humana de ratón SCID, de conformidad con el método de Oppenheimer-Marks et al., J Clin Invest 101:1261-1272, 1998.

El papel del antagonismo LFA-1 en tratamiento de hepatitis fulminante, se puede demostrar por un modelo murina de daño hepático agudo inducido por ConA (G. Matsumoto et al., J Immunol 169(12):7087-7096, 2002).

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de lesión hepática inflamatoria, se puede demostrar por un modelo de lesión hepática murina, de conformidad con el método de Tanaka et al., J Immunol 151:5088-5095, 1993.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de síndrome de Sjörgen, se puede demostrar por los estudios de Mikulowska-Mennis et al., Am J Pathol 159(2):671-681, 2001. La migración de linfocitos a glándulas lagrimales inflamadas, es mediada por la molécula de adhesión celular vascular-1/alfa(4)beta(1) integrina, adresina del nodo periférico/l-selectina y trayectorias de adhesión del antígeno-1, asociadas con la función del linfocito.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de enfermedades de la tiroides autoinmunes, tal como la enfermedad de Graves, se puede demostrar por los estudios de Arao et al., J Clin Endocrinol Metab, 85(1):382-389, 2000.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento

135

de esclerosis múltiple, se puede demostrar por varios modelos animales que demuestran la inhibición de la encefalomielitis autoinmune experimental por anticuerpos a LFA-1 (E. J. Gordon et al., J Neuroimmunol 62(2): 153-160, 1995). Piccio et al, también demostró que la detención in vivo firme de linfocitos T a vénulas del cerebro inflamadas, fue dependiente de FLA-1 (L. Piccio et al., J Immunol, 168(4): 1940-1949, 2002).

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de diabetes autoinmune, se puede demostrar por el método de Fabien et al., Diabetes 45(9): 1181-1186, 1996. El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de diabetes autoinmune, se puede demostrar por un modelo de ratón NOD, de conformidad con el método de Hasagawa et al., Int Immunol 6:831-838, 1994, y por un modelo de diabetes inducida por estreptoxocina murina, de conformidad con el método de Herrold et al., Cell Immunol 157:489-500, 1994. Además, varios estudios han demostrado el mejoramiento en la relación de supervivencia de isletas transplantadas después del tratamiento con antagonistas LFA-1 (M. Nishihara et al., Transplant Proc 27(1):372, 1995; véase también, L. Buhler et al., Transplant Proc 26(3): 1360-1361, 1994).

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de artritis Lyme, se puede demostrar por el método de Gross

140

136

et al., Science 281:703-706, 1998.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de asma, se puede demostrar por un modelo de asma alérgica murina, de conformidad con el método de Wegner et al., Science 247:456-459, 1990, o en un modelo de asma no alérgica murina, de conformidad con el método de Bloemen et al., Am J Respir Crit Care Med 153:521-529, 1996.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de lesión inflamatoria de pulmón, se puede demostrar por: un modelo de lesión de pulmón inducida por oxígeno murina, de conformidad con el método de Wegner et al., Lung 170:267-279, 1992; un modelo de lesión de pulmón inducida por complejo inmune murino, de conformidad con el método de Mulligan et al., J Immunol 154:1350-1363, 1995; y un modelo de lesión de pulmón inducido por ácido murino, de conformidad con el método de Nagase, et al., Am J Respir Crit Care Med 154:504- 510, 1996.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de nemumonitis por radiación, se puede demostrar por un modelo de irradiación pulmonar murina, de conformidad con el método de Hallahan et al., Proc Natl Acad Sci USA, 94:6432-6437, 1997.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino, se puede demostrar por un modelo de colitis inducida por química en

141

conejos, de conformidad con el método de Bennet et al., J Pharmacol Exp Ther, 280:988-1000, 1997.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de lesión glomerular inflamatoria, se puede demostrar por un modelo de nefritis del suero nefrotóxica en rata, de conformidad con el método de Kawasaki, et al., J Immunol, 150:1074-1083, 1993.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de enteritis inducida por radiación, se puede demostrar por un modelo de irradiación abdominal de rata, de conformidad con el método de Panes et al., Gastroenterology 108:1761-1769, 1995.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de lesión por reperfusión, se puede demostrar por el corazón aislado de rata, de conformidad con el método de Tamiya et al., Immunopharmacology 29(1):53-63, 1995, o en el perro anestesiado, de conformidad con el modelo de Hartman et al., Cardiovasc Res 30(1):47-54, 1995.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de lesión por reperfusión, se puede demostrar por un modelo de lesión por reperfusión de injerto heterólogo en pulmón de rata, de conformidad con el método de DeMeester et al., Transplantation 62(10): 1477-1485, 1996, y un modelo de edema pulmonar de conejo, de conformidad con el método de Horgan et al., Am J Physiol 261(5):H1578-H1584, 1991.

138

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de apoplejía, se puede demostrar: un modelo de apoplejía de embolismo cerebral en conejo, de conformidad con el método de Bowes et al., Exp Neurol 119(2):215-219, 1993; un modelo de reperfusión isquémica de arteria cerebral media en ratones, de conformidad con el método de Chopp et al., Stroke 25(4):869-875, 1994; y un modelo de isquemia de la médula espinal reversible en conejo, de conformidad con el método de Clark et al., Neurosurg 75(4):623-627, 1991.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de oclusión de la arteria periférica, se puede demostrar por un modelo de isquemia/reperfusión del músculo esqueleto en rata, de conformidad con el método de Gute et al., MoI Cell Biochem 179:169-187, 1998.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de rechazo al injerto, se puede demostrar por: un modelo de rechazo al aloinjerto cardíaco murino, de conformidad con el método de Isobe et al., Science 255:1125-1127, 1992; un modelo de cápsula de riñón de la glándula tiroides murina, de conformidad con el método de Talento et al., Transplantation 55:418-422, 1993; un modelo de injerto heterólogo renal de mono cinomolgus, de conformidad con el método de Cosimi et al., J Immunol 144:4604-4612, 1990; un modelo de injerto heterólogo de nervio de rata, de conformidad con el método de Nakao et al., Muscle Nerve,

18:93-102, 1995; un modelo de injerto heterólogo de piel murina, de conformidad con el método de Gorczynski et al., J Immunol 152:2011-2019, 1994; un modelo de injerto heterólogo corneal murino, de conformidad con el método de He et al., Opthalmol. Vis Sci 35:3218-3225, 1994; y un modelo de transplante de células isletas pancreáticas xenogenéicas, de conformidad con el método de Zeng et al., Transplantation 58:681-689, 1994.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de enfermedad de injerto contra hospedero (GVHD), se puede demostrar por un modelo de GVHD letal murino, de conformidad con el método de Haming et al., Transplantation 52:842-845, 1991.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de cánceres, se puede demostrar por un modelo de metástasis de linfoma humano (en ratones), de conformidad con el método de Aoudjit et al., J Immunol 161:2333-2338, 1998.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de dermatitis atópica, está soportado por los reportes de M. Murayama et al., Arch Dermatol Res 289(2):98-103, 1997, and S. Kondo et al., Br J Dermatol 131 (3):354-9, 1994.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de uveroretinitis autoinmune, está soportado por los reportes de E. Uchio et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 35(5):2626-2631, 1994, y H. Xu et al., J Immunol

140

172(5):3215-3224, 2004.

El papel del antagonismo LFA-1 en el tratamiento de rechazo al transplante, puede estar soportado por los reportes de E. K. Nakakura et al., Transplantation 62(5):547-52, 1996, y by R. L. Dedrick et al., Transpl Immunol 9(2-4):181-186, 2002.

Dosificación

Los niveles de dosificación actuales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención, se pueden variar para así obtener una cantidad del(los) compuesto(s) activos que son efectivos para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composiciones y modos de administración. Los términos "dosis terapéuticamente efectiva" y "cantidad terapéuticamente efectiva", se refieren a aquellas cantidades de un compuesto, que resultan en prevención o alivio de síntomas en un paciente o una desventaja biológica deseada, por ejemplo, signos clínicos mejorados, comienzo retardado de la enfermedad, niveles reducidos/elevados de linfocitos y/o anticuerpos, etc. La cantidad efectiva se puede determinar como se describe en este documento. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la severidad de la

145

141

condición a ser tratada, y la condición e historial médico previo del paciente a ser tratado. Sin embargo, está dentro de la habilidad de la técnica, iniciar dosis del compuesto a niveles inferiores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y gradualmente incrementar la dosificación hasta que se logra el efecto deseado. En una modalidad, los datos obtenidos de los ensayos, se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificaciones para uso en humanos.

De manera general, los niveles de dosificación de aproximadamente 0.1 μg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, tal como un nivel que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 mg del compuesto activo por kilogramo de peso corporal por día, se puede administrar tópicamente, oralmente o intravenosamente a un paciente mamífero. Otros niveles de dosificación varían desde aproximadamente 1 μg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg, desde aproximadamente 1 μg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, desde aproximadamente 1 μg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg, desde 10 μg/kg hasta 1 mg/kg, desde 10 μg/kg hasta 100 μg/kg, desde 100 μg hasta 1 mg/kg, y desde aproximadamente 500 μg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg por día. Si se desea, la dosis diaria efectiva puede ser dividida en dosis múltiples para propósitos de administración, por ejemplo, dos o cuatro dosis separadas por día. En una modalidad, la

composición farmacéutica puede ser administrada una vez por día.

Se pueden usar los siguientes ensayos para probar compuestos de esta invención. A menos que se indique de otro modo, los reactivos usados en los siguientes ejemplos, son comercialmente disponibles y se pueden adquirir de Sigma-Aldrich Company, Inc. (Milwaukee, Wl, USA) o Alfa Aesar (Ward Hill, MA, USA).

Ensayos

Ensayo de Interacción Bioquímica ICAM-1/LFA-1

Se puede usar un ensayo bioquímico para medir la capacidad de un compuesto para bloquear la interacción entre la integrina LFA-1 y su patrón de adhesión ICAM-1. Otros agentes funcionalmente similares e ingredientes de fuentes alternativas, pueden ser sustituidos por aquellos descritos en este documento.

Se usaron cien microlitros (100 µl) de un anticuerpo anti-LFA-1 sin bloqueo (designado TS2/4.1.1. (ATCC)), a una concentración de 5 µg/ml en 50 mM de amortiguador de recubrimiento de placa $NaHCO_3/Na_2CO_3$ (pH 9.6), para cubrir cavidades de placas microtituladoras de 96 cavidades negras Porvair durante la noche a 4°C. Las placas fueron entonces lavadas tres veces con amortiguador de lavado (salina amortiguada de fosfato Dulbecco (D-PBS)

143

sin Ca++ o Mg++, Tween™ 20 al 0.05%) y bloqueadas por adición de 20 µl de Superblock® (Pierce Biotechnology, Rockford, IL) y además incubadas por 1 hora a temperatura ambiente. Las cavidades fueron entonces lavadas tres veces en amortiguador de lavado. LFA-1 recombinante (100 µl de 1.0 µg/ml, Lupher et al., J Immunol 167:1431-1439, 2001) en DPBS, después se agregó a cada cavidad. La incubación se continuó por 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual las cavidades se lavaron tres veces con amortiguador de lavado. Las diluciones seriales de compuestos se ensayaron como antagonistas ICAM-1/LFA-1, se prepararon de 10 mM de soluciones base en sulfóxido de dimetilo (DMSO), se diluyeron en D-PBS, 2 mM de $MgCl_2$, Superblock® al 1%, Tween™ 20 al 0.05%, y 50 µl de cada dilución se agregó para duplicar las cavidades. Cincuenta microlitros (50 µl) de 6.0 µg/ml de ICAM-1/Ig recombinante biotinilado (R&D Systems, Minneapolis, MN), se agregaron a las cavidades y las placas se incubaron a temperatura ambiente por 2 horas. Las cavidades fueron entonces lavadas tres veces con amortiguador de lavado y 100 µl de Estreptavidina etiquetada con europio (Wallac OY) diluida 1:1,500 en amortiguador de ensayo Delfia (Wallac Oy), se agregaron a las cavidades. La incubación se dejó proceder por 1 hora a temperatura ambiente. Las cavidades se lavaron ocho veces con amortiguador de lavado y se agregaron 100 µl de

198

144

solución de mejoramiento (Wallac Oy, cat. No. 1244-105), a cada cavidad. La incubación se dejó proceder por 5 minutos con mezclado constante. Se hicieron mediciones de fluorometría resuelta en tiempo, usando el Contador Multietiquetas Victor 1420 (Wallac Oy). El porcentaje de inhibición de cada compuesto candidato, se calculó usando la ecuación (1):

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \times \left(1 - \left(\frac{\text{OD promedio a/ (compuesto-antecedente}}{\text{OD promedio a/o (compuesto-antecedente}} \right) \right) \quad (1)$$

en donde "antecedente", se refiere a cavidades que no fueron revestidas con anticuerpo anti-LFA-1.

Los compuestos de la presente invención exhiben actividad inhibitoria en el ensayo anterior. En una modalidad, la actividad inhibitoria fue indicada determinando la concentración del compuesto en la cual la interacción ICAM-1/LFA-1 es inhibida por 50% (IC_{50}). En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención tienen un IC_{50} menos que o igual a aproximadamente 1.0 μM, tal como un IC_{50} menos que o igual a aproximadamente 0.1 μM, o un IC_{50} menos que o igual a aproximadamente 0.01 μM, o menos que o igual a aproximadamente 0.001 μM.

199

145

Ensayo de adhesión celular

La actividad biológicamente relevante de los compuestos de esta invención, se puede confirmar usando un ensayo de adhesión a base de células y ensayo de reacción de linfocito mezclado.

Para medición de la actividad inhibitoria en el ensayo de adhesión a base de células, se revistieron placas microtituladoras de 96 cavidades con 50 µl de ICAM-1/Ig recombinante (R & D Systems, Inc., Minneapolis, MN), a una concentración de 5.0 µg/ml en 50 mM de amortiguador de carbonato/bicarbonato, pH 9.6, durante la noche a 4°C. Alternativamente, placas microtituladoras de 96 cavidades pueden ser revestidas con ICAM-2/Ig (R & D Systems, Inc., Minneapolis, MN), para determinar la potencia de compuestos en esta invención en otros ligandos LFA-1 conocidos. Las cavidades fueron entonces lavadas dos veces con 200 µl por cavidad de D-PBS y bloqueadas por la adición de 100 µl de una solución de albúmina de suero bovino al 1% en D-PBS. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, las cavidades fueron lavadas una vez con medio RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal inactivado por calor al 50% (medio de adhesión).

Para determinar la concentración del compuesto en la cual la adhesión celular es inhibida por 50% (IC_{50}), los compuestos fueron primero diluidos serialmente en DMSO para

150

146

lograr un intervalo de concentraciones de compuesto. Cada solución DMSO diluida, entonces se agregó a ~0.8 ml de medio de adhesión a una concentración de 1.5 veces mayor de la concentración del compuesto deseado final. La concentración final de DMSO en la placa revestida con ICAM-1/Ig no excede el 0.1%. Doscientos microlitros (200 µl) del compuesto diluido en el medio de adhesión, se agregaron por cavidad para replicar las cavidades (N = 3 para cada concentración de compuesto) en la placa microtituladora. Las cavidades adyacentes al borde externo de la placa microtituladora, no se usaron en el ensayo de adhesión celular, pero fueron en su lugar, llenados con 0.3 ml de medio de adhesión. Las placas fueron entonces almacenadas a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene CO_2 al 5%.

Una suspensión de células JY-8 (una línea de células B transformadas por EBV humanas LFA-1$^+$ que expresan el receptor IL-8; Sadhu et al., J Immunol 160:5622-5628, 1998), se preparó conteniendo $0.75x10^6$ células/ml en el medio de adhesión más 90 ng/ml de la quimiocina IL-8 (Peprotech, No. 200-08M). Se agregaron entonces cien microlitros (100 µl) de la suspensión celular a cada cavidad de la placa microtituladora que contiene 200 µl del compuesto diluido en el medio de adhesión. Las placas microtituladoras fueron incubadas por 30 minutos en un incubador humidificado a 37°C que contiene CO_2 al 5%. La

151

reacción entonces se terminó por la adición de 50 µl de glutaraldehído al 14%/D-PBS, las placas se cubrieron con cinta sellante (PerkinElmer, Inc., No.1450-461), y se incubaron por unos 90 minutos adicionales a temperatura ambiente.

Para remover las células no adherentes de la placa microtituladora, los contenidos de las cavidades fueron suavemente decantados, y las cavidades fueron lavadas suavemente con dH_2O. Las células adherentes fueron teñidas por la adición de 50 µl/cavidad de una solución violeta cristal al 0.5%. Después de 5 minutos, las placas fueron lavadas por inmersión en dH_2O para remover el exceso de solución de violeta cristal. Después, se agregaron 70 µl de dH_2O y 200 µl de EtOH al 95% a cada cavidad, para extraer la violeta cristal de las células. La absorbancia se midió 15-60 minutos después a 570 nm en un lector de placa ELISA. El % de inhibición de un compuesto candidato, se calculó usando la ecuación (1) anterior.

Todos los compuestos de la presente invención mostraron un IC_{50} en este ensayo, de no más de 10 µM.

Ensayo de proliferación de células T

Se puede usar una reacción de linfocito mezclado (MLR), para determinar el efecto de antagonistas de moléculas pequeñas de LFA-1 en la proliferación y

148

activación de células T. El MLR de una forma, puede proporcionar una medición de la respuesta mitogénica de linfocitos T de un individuo a los aloantígenos presentes en las células de un segundo individuo, siempre que sean igualados en histocompatibilidad de sitios. Esta respuesta proliferativa puede ser iniciada por el acoplamiento del receptor de células T y varios receptores co-estimulatorios presentes en los linfocitos T. El LFA-1 es uno de los receptores co-estimulatorios (Véase, M. C. Wacholtz et al., J Exp Med 170(2):431-448, 1989; véase también G. A. Van Seventer et al., J Immunol 144(12):4579-4586, 1990). El ICAM-1 ligando de LFA-1, puede proporcionar una señal co-estimulatoria para la activación mediada por el receptor de células T de las células T resultantes (Blockade of LFA-1 by antibodies to CD11a blocks T cell activation and proliferation in a MLR. K. lnaba et al., J Exp Med 1; 165(5):1403-17, 1987; G. A. Van Seventer et al., J Immunol 149(12):3872-80, 1992). La coestimulación de la activación mediada por el receptor de células T/CD3 de células T CD4+ humanas en reposo por el ICAM-1 ligando LFA-1, puede involucrar hidrólisis de fosfolípido inositol e incremento sostenido de niveles C^{2+} intracelulares.

El diseño experimental de MLR está bien establecido (véase por ejemplo, Current Protocols in Immunology, Ed. John E. Colligan et al., John Wiley & Sons,

153

1999). Las células mononucleares de sangre periférica humana se aislaron de ~60 ml de sangre de dos diferentes donadores usando heparina como un anticoagulante (20 U/ml, concentración final). La sangre se diluyó tres veces con HEPES 25 mM que contiene RPMI-1640 (pH 7.4), 2 mM de L-glutamina, 2 g/l de bicarbonato de sodio, 10 U/ml de penicilina G, y 10 µg/ml de estreptomicina. En tubos centrífugos de polipropileno de 50 ml, alícuotas de aproximadamente 25 ml de sangre diluida, fueron estratificadas sobre 12.5 ml de Histopaque®-1077 (Sigma Corp., No. 1077) y los tubos fueron centrifugados a 514 x g por 30 minutos a temperatura ambiente sin rompimiento. Después de la centrifugación, las células mononucleares de cultivo que contienen las células mononucleares de sangre periférica, fueron transferidas a un nuevo tubo de 50 ml y diluidas aproximadamente cinco veces con RPM-1640 y mezcladas por inversión suave. Los tubos fueron entonces centrifugados a 910 x g por 10 minutos a temperatura ambiente. El sobrenadante se aspiró y las células fueron resuspendidas en medio MLR (RPMI-1640 que contiene suero bovino fetal al 50% (HyClone), 25 mM de Hepes (pH 7.4), 2 mM de L-glutamina, 2 g/l de bicarbonato de sodio, 10 U/ml de penicilina G, y 10 µg/ml de estreptomicina) y se ajustó a una concentración final de 2 x 10^6 células/ml.

Para permitir una respuesta proliferativa de una

150

forma, las células de un donador de sangre (referidas como el "donador"), fueron irradiadas con aproximadamente 1500 rad, emitidos de una fuente ^{137}Cs (Mark Irradiator, Shepard and Associates). Las células irradiadas permanecieron viables durante el curso del MLR, pero no proliferaron en respuesta a los aloantígenos. Las células no irradiadas de un segundo donador de sangre (referido como el "respondedor"), fueron agregadas 1:1 (50 µl:50 µl) con células irradiadas del donador a una placa microtituladora de fondo redondo de 96 cavidades. Cada cavidad también contiene 100 µl de ya sea inhibidor LFA-1 o medio MLR solo en el caso del control positivo. Un control negativo, designado por representar una respuesta de antígeno autólogo, de 50 µl de células respondedoras irradiadas y 50 µl de células respondedoras no irradiadas, también estuvo presente en cada placa MLR.

Los inhibidores LFA-1, por ejemplo, anticuerpos anti-CD11a o antagonistas de moléculas pequeñas, fueron preparados a dos veces su concentración deseada final en medio MLR. Los antagonistas de moléculas pequeñas fueron típicamente probados a concentraciones finales que varían desde 10 hasta 0.002 µM. Los anticuerpos monoclonales anti-CD11a fueron típicamente probados a concentraciones finales que varían desde 2,000 hasta 16 ng/ml. Se usaron seis cavidades duplicadas para cada concentración del inhibidor

155

151

LFA-1. Las cavidades adyacentes a los bordes externos de la placa microtituladora, no fueron usados para un MLR, pero fueron en su lugar, llenos con 200 µl de medio MLR. Las placas de ensayo fueron entonces incubadas a 37°C en una atmósfera de CO_2 al 5%.

Para cada inhibidor que se probó, se prepararon tres placas MLR idénticas. Los sobrenadantes de dos placas fueron cosechados en los días tres y cinco después del inicio del MLR para análisis de citocina. El sobrenadante de cada una de las seis cavidades duplicadas cosechadas en ya sea el día tres o día cinco, fueron combinados y almacenados a -70°C en una placa de polipropileno de 96 cavidades profundas con un casquillo de silicona. Para valorar la proliferación de células T en la tercera placa MLR, se agregaron 1 µCi de ^{3}H-timidina (New England Nuclear, No. NET-027) en 20 µl de medio MLR, por cavidad a la placa microtituladora MLR en el día cuatro. Veinticuatro horas después, las células de cada cavidad fueron cosechadas sobre placas de fibra de vidrio (placas PerkinElmer Unifilter-96 GF/G, No. 6005147) usando un Cultivador FilterMate de Packard, (Packard Instrument Co.). Se midió la incorporación de ^{3}H-timidina como conteos por minuto (cpm) en un contador de escintilación (Packard TopCount-NXT™).

El cpm medio de 6 placas duplicadas se

156

152

determinaron para cada concentración de inhibidor, así también como controles positivos (MLR alogenéico) y negativo (MLR autólogo). El cpm medio obtenido del MLR autólogo, se designó como conteos antecedentes, y se sustrajo del cpm medio obtenido del control positivo y las muestras inhibidoras de LFA-1. El porcentaje de proliferación se normalizó al cpm medio obtenido en la ausencia del inhibidor, es decir, el MLR alogenéico usando la ecuación (2):

$$\% \text{ de proliferación} = 100 \times \frac{(\text{cpm de inhibidor medio} - \text{cpm de antecedente medio})}{(\text{cpm de control positivo medio} - \text{cpm de antecedente medio})} \quad (2)$$

En una modalidad, la potencia del compuesto está indicada determinando la concentración del compuesto en la cual la proliferación es inhibida por 80% (EC_{80}). En una modalidad, en donde después de someter el compuesto a un ensayo de proliferación de células T, el compuesto presenta un EC_{80} de menos que o igual a aproximadamente 3.0 μM, tal como un EC_{80} de menos de o igual a aproximadamente 0.3 μM o un EC_{80} de menos de o igual a aproximadamente 0.3 μM.

También se determinaron las mediciones de citocina, por ejemplo, IL-2, IFN-γ y TNF-α, en sobrenadantes MLR cosechados al día 3 (IL_2) y día 5 (IFN-α y TNF-α). Se determinaron las concentraciones de citocina

157

153

usando kits ELISA (Biosource International), basados en curvas estándares generadas con estándares de citocina purificada diluidas en medio MLR. El nivel de antecedente de la producción de citocina, se estableció como la concentración de citocina media del MLR autólogo. La concentración de citocina media del MLR alogenéico en la ausencia del inhibidor, se usó como el control positivo. El nivel de citocina presente en el MLR tratado con inhibidor, con relación al control positivo representa el porcentaje de respuesta máxima y se calcula usando la ecuación (3):

% de respuestas máximas=

$$100 \times \frac{(\text{conc. de citocina inhibidora media} - \text{conc. de citocina de antecedente medio})}{(\text{conc. .de citocina de control positivo medio} - \text{conc. de citocina de antecedente medio})} \quad (3)$$

Ejemplo 1

3-furan-2-il-1-morfolin-4-il-propenona

Se agregó ácido furilacrílico (25 g, 181 mmol) a 200 ml de cloruro de metileno y la reacción se enfrió a 0°C. Se agregó entonces cloruro de tionilo (19.8 ml, 272 mmol) durante 15 minutos. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, y la reacción se dejo de turbia a clara a la mañana siguiente. En un matraz separado, se agregaron 150 ml de cloruro de metileno y morfolina (47.5 ml, 545 mmol), y el matraz se llevó a 0°C. La solución que contiene el furano entonces se agregó por

ASB

goteo por embudo de adición a la solución enfriada que contiene la morfolina. Después de la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1.5 horas. La reacción entonces se extrajo dos veces con HCl 1N, con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica entonces se decoloró por carbono y se concentró a sequedad. Esto proporcionó un sólido amarillo pálido ((87%, 32.5 g, 156 mmol). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.60-3.78 (m, 8H), 6.48 (q, J=2 Hz, 1H), 6.58 (d, J=3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=16 Hz, 1 H), 7.45-7.53 (m, 2H); EM (ESI (+)) m/z 208.1 (M+H+).

Ejemplo 2

3-(4-hidroxi-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se preparó una solución de 3-furan-2-il-1-morfolin-4-il-propenona (32 g, 106 mmol) en 80 ml de dicloroetano, y se colocó en un reactor agitado Parr. El reactor se enfrió a -78°C y se agregó gas de 1,1,1,4,4,4-hexafluoro-2-butino (50 g, 219 mmol). Se dejó llegar a temperatura ambiente durante dos horas, después la reacción se calentó a 115°C por 23 horas. El análisis de CLAR mostró la desaparición del material de partida. La solución de dicloroetano entonces se concentró y se llevó en 180 ml de dicloroetano. Se agregó trifluoruro dietil eterato (29.65 ml, 234 mmol) a la reacción y se sometió a reflujo por tres

horas. Lo crudo se concentró y purificó por cromatografía en columna usando 2:3 acetato de etilo/hexanos (47%, 27 g, 73 mmol). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.60-3.78 (m, 8H), 6.47 (d, J=15 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.73-7.84 (m, 1 H).

Ejemplo 3

Éster 4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenílico del ácido trifluorometansulfónico

Se disolvió 3-(4-hidroxi-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona (8.8 g, 23.8 mmol) en 100 ml de diclorometano y se agregó 6 ml de piridina. La reacción se enfrió a 0°C y se agregó lentamente anhídrido tríflico. Después de calentar a temperatura ambiente, la reacción se lavó dos veces con 1N HCl frío, dos veces con una solución saturada fría de bicarbonato, y después se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró. (0%, 9.2 g). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.57-3.78 (m, 8H), 6.66 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H).

Ejemplo 4

3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

Se disolvió 3-amino tiofenol (2.75 ml, 25.7 mmol) en 86 ml de tetrahidrofurano (THF) y se colocó a -17°C. Se

agregó t-butóxido de litio (2.0 g, 25.7 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de ser colocada nuevamente a 0°C. En un matraz de fondo redondo separado, se disolvió éster 4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenílico del ácido trifluorometansulfónico, en 53 ml de THF y se colocó a -78°C. El 3-amino-tiofenol desprotonado, entonces se canuló en el matraz de fondo redondo que contiene éster 4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenílico del ácido trifluorometansulfónico a -78°C. Después de una hora a -78°C, se consumió el material de partida. La reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 2%/diclorometano al 98% (DCM) (61%, 5.21 g). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.57-3.75 (m, 8H), 5.45 (s, 2H), 6.70-6.74 (m, 3H), 7.18 (t, J=8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=15 Hz, 1H), 7.36 (d, J=9 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 8.05 (d, J=9 Hz, 1 H); EM (ESI (+)) m/z 477.3 (M+H+).

Ejemplo 5

3-[4-(3-metilamino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (25 mg, 0.052 mmol), se disolvió en 240 µl de dimetilformamida (DMF) después, yoduro de metilo (10.61 µl,

0.26 mmol) y se agregó carbonato de potasio (14 mg, 0.10 mmol). La reacción procedió muy lentamente a temperatura ambiente a aproximadamente 50% de conversión durante tres días. 40% fue monometilado y 10% fue dimetilado. La reacción cruda se diluyó con DMF y se purificó por CLAR preparativa para dar el producto mono-metilado puro. EM ((ESI (+)) m/z 491.1 (M+H+).

Ejemplo 6

Ácido cis 4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-ciclohexancarboxílico

El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (1.5 g, 3.15 mmol), se disolvió en 27 ml de dicloroetano y se agregó 1.1 ml de ácido acético. Se agregó 4-oxociclohexancarboxilato de etilo (1.6 ml, 9.45 mmol), después triacetoxiborohidruro de sodio (2.76 g, 12.6 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche. El análisis de CLAR mostró la aparición de los dos picos de producto en una relación 3:7. El producto de reacción se extrajo dos veces con bicarbonato de sodio y dos veces con salmuera antes del secado con sulfato de magnesio y concentración para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en DMSO y se utilizó CLAR preparativa para separar los dos

isómeros. Cada isómero entonces se hidrolizó en THF/H_2O al 2:1, agregando 2N de LiOH hasta hacerlo básico. Las soluciones individuales fueron entonces concentradas y llevadas en agua. Se agregó entonces 1N de HCl hasta que el pH alcanzó aproximadamente 4 y esto resultó en la precipitación del producto. El producto entonces se filtró y se lavó varias veces con agua. Los productos isoméricos fueron identificados como *cis* y *trans* alrededor del anillo ciclohexano por resolución de estructuras de cocristales por rayos X con LFA-1. El compuesto *cis*, eluye al último en CLAR y es el producto principal. Cis: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.56-2.07 (m, 8H), 2.59 (m, 1H), 3.45 (m, 1 H), 3.52-3.78 (m, 8H), 6.57 (d, J=16 Hz, 1H), 6.63-6.86 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.41 (d, J=9 Hz, 1 H), 7.80-7.89 (m, 1 H); EM (ESI (+)) m/z 603.5 (M+H+). Trans: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.26 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1 H), 3.57-3.78 (m, 8H), 6.57 (d, J=15 Hz, 1 H), 6.80-6.99 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.41 (d, J=9 Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 1 H); EM (ESI (+)) m/z 603.5 (M+H+).

Ejemplo 7

Ácido trans 4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-ciclohexancarboxílico

Se usó el procedimiento del Ejemplo 6 para

preparar el isómero Trans, el cual eluyó en la CLAR como el producto menor. Trans: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.26 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.35 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.57-3.78 (m, 8H), 6.57 (d, J=15 Hz, 1H), 6.80-6.99 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.41 (d, J=9 Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 1 H); EM (ESI (+)) m/z 603.5 (M+H+).

Ejemplo 8

3-[4-(3-ciclobutilamino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (25 mg, 0.052 mmol), se disolvió en 450 µl de dicloroetano y se agregó 19 µl de ácido acético. Se agregó entonces ciclobutanona (11.6 µl, 0.16 mmol), después triacetoxiborohidruro de sodio (44 mg, 0.208 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción cruda se diluyó con DMSO y se purificó por CLAR preparativa como la sal de trifluoroacetamida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.65-1.85 (m, 4H), 2.26-2.35 (m, 2H), 3.53-3.71 (m, 8H), 3.82 (m, 1 H), 6.59-6.65 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 1H); MS (ESI (+)) m/z 531.3 (M+H+).

160

Ejemplo 9

Ácido (2-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-ciclopentil)-acético

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 6, utilizando éster etílico del ácido (2-oxo-ciclopentil)-acético como la cetona de partida. EM (ESI(+)) m/z 603.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 10

3-[4-di(ácido 2-metilen-ciclopropancarboxílico)amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 6, utilizando éster etílico del ácido 2-formil-ciclopropancarboxílico como el aldehído de partida. La reacción procedió para dar el producto completamente disustituido. La estereoquímica aproximada de los dos anillos de ciclopropilo fue principalmente trans. El compuesto se proporcionó como una mezcla de isómeros alrededor del anillo ciclopropilo. EM (ESI (+)) m/z 673.5 (M+H+).

165

Ejemplo 11

3-(4-{3-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-acetaldehído como el aldehído de partida. EM (ESI(+)) m/z 586.4 (M+H+).

Ejemplo 12

3-[4-(3-bencilamino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando benzaldehído como el aldehído de partida. EM (ESI (+)) m/z 567.4 (M+H+).

Ejemplo 13

Cis 3-{4-[3-(4-Metil-ciclohexilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Ejemplo 14

Trans 3-{4-[3-(4-Metil-ciclohexilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando 4-metilciclohexanona como la cetona de partida. Tanto los productos cis como trans, fueron formados en esta

reacción. Ambos fueron aislados por CLAR preparativa y proporcionado. La identidad de cada isómero se asignó basada en la comparación de los tiempos de retención y distribución del producto. Cis (ESI (+)) m/z 573.3 (M+H+), Trans (ESI (+)) m/z 573.5 (M+H+).

Ejemplo 15

1-morfolin-4-il-3-{4-[3-(tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona como la cetona de partida. EM (ESI (+)) m/z 577.4 (M+H+).

Ejemplo 16

3-{4-[3-(1,1,-dioxo-hexanidro-1λ^6-tiopiran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando 1,1-dioxo-tetrahidro-1λ^6-tiopiran-4-ona como la cetona de partida. La cetona se preparó como se describe en Rule et al. J Org Chem. 1995, 60:1665. EM (ESI (+)) m/z 609.3 (M+H+).

Ejemplo 17

1-morfolin-4-il-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando tetrahidro-4H-piran-4-ona como la cetona de partida. EM (ESI (+)) m/z 561.3 (M+H+).

Ejemplo 18

3-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, usando ácido metansulfónico en lugar de dietil eterato trifluoruro de boro. El producto resultante se sometió a los procedimientos de los Ejemplos 3 y 4 para proporcionar 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morofolin-4-il-propenona. El procedimiento del Ejemplo 8 entonces se utilizó usando 1-metil-4-piperidona como la cetona de partida. EM (ESI (+)) m/z 574.3 (M+H+).

Ejemplo 19

3-{4-[3-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando 1-etil-4-piperidona como la cetona de partida. EM (ESI (+)) m/z 588.2 (M+H+).

Ejemplo 20

1-morfolin-4-il-3-{4-[3-(1-propil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando 1-propil-4-piperidona como la cetona de partida. EM (ESI (+)) m/z 602.6 (M+H+).

Ejemplo 21

3-{4-[3-(1-isopropil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando 1-isopropil-4-piperidona como la cetona de partida. EM (ESI (+)) m/z 602.6 (M+H+).

Ejemplo 22

3-{4-[3-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando tropinona como la cetona de partida. Se obtuvieron dos diastereómeros. El isómero principal fue puro y se proporcionó mientras el isómero menor fue impuro y no se proporcionó. La estereoquímica de los isómeros principales y menores, no se conoce en este tiempo. EM (ESI (+)) m/z 600.5 (M+H+).

165

Ejemplo 23

3-{4-[3-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando 1-acetil-4-piperidona como la cetona de partida. EM (ESI (+)) m/z 602.4 (M+H+).

Ejemplo 24

Éster etílico del ácido 4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando N-carbetoxi-4-piperidona como la cetona de partida. EM (ESI (+)) m/z 632.4 (M+H+).

Ejemplo 25

1-morfolin-4-il-3-{4-[3-(piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando N-BOC-4-piperidona como la cetona de partida. La piperidina protegida con el intermediario Boc, fue desprotegida por adición en 1 ml de ácido trifluoroacético (TFA) (no solvente). El análisis de CLAR mostró conversión cuantitativa al producto. La reacción cruda se concentró y disolvió en DMSO por purificación por CLAR preparativa. EM

170

(ESI (+)) m/z 560.5 (M+H+).

Ejemplo 26

Amida del ácido 4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando amida del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico como la cetona de partida. EM (ESI (+)) m/z 603.6 (M+H+).

Ejemplo 27

1-morfolin-4-il-3-{4-[3-(piperidin-3-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando N-BOC-3-piperidona como la cetona de partida. La piperidina protegida con Boc intermediario, se desprotegió por sujeción a 1 ml de TFA (no solvente). El análisis de CLAR mostró conversión cuantitativa al producto. La reacción cruda se concentró y se disolvió en DMSO para purificación por CLAR preparativa. El compuesto se proporcionó como una mezcla racémica. EM (ESI (+)) m/z 560.7 (M+H+).

Ejemplo 28

3-{4-[3-(1-Etil-piperidin-3-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando N-etil-3-piperidona como la cetona de partida. El compuesto se proporcionó como una mezcla racémica. EM (ESI (+)) m/z 588.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 29

3-(4-[3-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando 1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ona como la cetona de partida. El compuesto de proporcionó como una mezcla racémica. EM (ESI (+)) m/z 586.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 30

3-{4-[3-(1-Bencil-pirrolidin-3-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando 1-bencil-pirrolidin-3-ona como la cetona de partida. EM (ESI(+)) m/z 636.7 ($M+H^+$).

168

Ejemplo 31

3-{4-[3-(1-iso-butil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando 1-iso-butil-4-piperidona como la cetona de partida. EM (ESI(+)) m/z 616.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 32

1-Morfolin-4-il-3-{4-[3-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando 1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ona como el material de partida. MS (ESI (+)) m/z 630.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 33

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil-amida del ácido etansulfónico

Se disolvió el producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (20 mg, 0.42 mmol) en 180 µl de DCM y se agregó 8 µl de piridina. La reacción se enfrió a 0°C después se agregó cloruro de etansulfonilo (4.2 µl, 0.44 mmol). La reacción se dejó agitar a 0°C por 0.5 horas

173

después a temperatura ambiente por 0.5 horas adicionales. La reacción cruda se diluyó con DMSO y se purificó por CLAR preparativa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.38 (t, J=7 Hz, 3H), 3.15 (q, J=7 Hz, 2H), 3.55-3.76 (m, 8H), 6.57 (d, J=15 Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.26-7.47 (m, 3H), 7.84 (m, 1H); EM (ESI (+)) m/z 569.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 34

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido 2,2,2-trifluoroetansulfónico

Se disolvió el producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (20 mg, 0.42 mmol) en 180 µl de DCM y se agregó 8 µl de piridina. La reacción se enfrió a 0°C, después se agregó cloruro de trifluoroetansulfónico (4.2 µl, 0.44 mmol). La reacción se dejó agitar a 0°C por 0.5 horas, después a temperatura ambiente por 0.5 horas adicionales. La reacción cruda se diluyó con DMSO y se purificó por CLAR preparativa. ^{1}H RMN ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ 3.54-3.76 (m, 8H), 4.39 (q, J=10 Hz, 2H), 7.13 (d, J=16 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 4H), 7.79-7.94 (m, 2H), 9.51 (s, 1H); EM (ESI (+)) m/z 623.3 ($M+H^+$).

170

Ejemplo 35

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil]-metansulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de metansulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 555.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 36

{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de propansulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 583.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 37

{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido butan-1-sulfónico

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de butansulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 597.5 ($M+H^+$).

175

171

Ejemplo 38

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-C-piridin-4-il-metansulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 4-piridilmetilsulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 632.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 39

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-C-piridin-2-il-metansulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 2-piridilmetilsulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 632.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 40

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-C-piridin-3-il-metansulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 3-piridilmetilsulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 632.3

176

172

$(M+H^+)$.

Ejemplo 41

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de bencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 617.2 $(M+H^+)$.

Ejemplo 42

2-Fluoro-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 2-fluorobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 635.2 $(M+H^+)$.

Ejemplo 43

3-Fluoro-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 3-fluorobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 635.2 $(M+H^+)$.

173

Ejemplo 44

4-Fluoro-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 4-fluorobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 635.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 45

4-Metil-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 4-metilbencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 631.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 46

3-Metil-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 3-metilbencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 631.3 ($M+H^+$).

178

Ejemplo 47

2-Cloro-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 2-clorobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 651.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 48

3-Cloro-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 3-clorobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 651.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 49

4-Cloro-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 4-clorobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 651.0 ($M+H^+$).

175

Ejemplo 50

4-Metoxi-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 4-metoxibencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 647.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 51

N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-nitro-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 2-nitrobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 662.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 52

N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-3-nitro-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 3-nitrobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 662.1 ($M+H^+$).

180

Ejemplo 53

N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-4-nitro-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 4-nitrobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 662.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 54

3-metoxi-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 3-metoxibencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 647.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 55

N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-C-fenil-metansulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de bencilsulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 631.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 56

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-sulfónico

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de 5-metil-isoxazol-3-sulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 622.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 57

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido tiofen-2-sulfónico

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de tiofen-2-sulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 622.9 ($M+H^+$).

Ejemplo 58

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido tiofen-3-sulfónico

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de tiofen-3-sulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 623.1 ($M+H^+$).

178

Ejemplo 59

C-Metansulfonil-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-metansulfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de metilsulfometansulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 633.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 60

2,6-Dicloro-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencenfonamida

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de diclorobencensulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 684.9 ($M+H^+$).

Ejemplo 61

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido aminosulfónico

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de aminosulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 556.1 ($M+H^+$).

183

Ejemplo 62

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido dimetilaminosulfónico

Se corrió el procedimiento del Ejemplo 33, utilizando cloruro de dimetilaminosulfonilo como el cloruro de sulfonilo de partida. EM (ESI (+)) m/z 584.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 63

1-Isopropil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-urea

El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-ilpropenona (25 mg, 0.052 mmol), se disolvió en 225 µl de THF e isocianato de isopropilo (7.67 µl, 0.078 mmol) y se agregó trietilamina (9.3 µl, 0.068 mmol). El análisis CLAR después de la agitación durante la noche mostró formación cuantitativa del producto. La reacción cruda se diluyó con DMSO y se purificó por CLAR preparativa. ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.08 (d, J = 7 Hz, 6H), 3.54-3.78 (m, 9H), 6.07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (d, 8 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H); EM (ESI (+)) m/z 562.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 64

1-Metil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-urea

El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (25 mg, 0.052 mmol), se disolvió en 225 µl de THF y se agregó isocianato de metilo (5.93 µl, 0.104 mmol). El análisis CLAR después de la agitación y/o mostró formación cuantitativa del producto. La reacción se diluyó con DMSO y se purificó por CLAR preparativa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.62 (d, J = 5 Hz, 3H), 3.53-3.70 (m, 8H), 6.09 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H); EM (ESI (+)) m/z 534.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 65

1-Etil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-urea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 63, utilizando isocianato de etilo como el isocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 548.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 66

1-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-3-propil-urea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 63, utilizando isocianato de propilo como el isocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 562.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 67

1-Butil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-urea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 64, utilizando isocianato de butilo como el isocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 576.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 68

1-Ciclopentil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-urea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 64, utilizando isocianato de ciclopentilo como el isocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 588.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 69

1-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-3-fenil-urea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 64,

utilizando isocianato de fenilo como el isocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 596.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 70

1-Bencil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-urea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 64, utilizando isocianato de bencilo como el isocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 610.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 71

1-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-3-(2-tiofen-2-il-etil)-urea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 64, utilizando 2-(2-isocianato-etil)-tiofeno como el isocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 630.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 72

Ácido (3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-ureido)-acético

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 64, utilizando isocianatoacetato de etilo como el isocianato de partida. El producto purificado después se hidrolizó en 2:1 THF/H_2O agregando 2N de LiOH hasta ser básico. Lo crudo

después se concentró y se diluyó en DMSO para purificación CLAR preparativa. EM (ESI(+)) m/z 578.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 73

Ácido 3-(3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-ureido)-propiónico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 64, utilizando ácido 3-isocianatopropiónico como el isocianato de partida. El producto purificado después se hidrolizó en 2:1 THF/H_2O agregando 2N de LiOH hasta ser básico. Lo crudo después se concentró y se diluyó en DMSO para purificación CLAR preparativa. EM (ESI(+)) m/z 592.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 74

Ácido 4-(3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-ureido)-butírico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 64, utilizando ácido 4-isocianatobutírico como el isocianato de partida. El producto purificado después se hidrolizó en 2:1 THF/H_2O agregando 2N de LiOH hasta ser básico. Lo crudo después se concentró y se diluyó en DMSO para purificación CLAR preparativa. EM (ESI(+)) m/z 606.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 75

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido morfolina-4-carboxílico

El producto del ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (25 mg, 0.052 mmol) se disolvió en 400 µl de cloruro de metileno y se agregó cloruro de 4-morfolinilcarbonilo (9.12 µl, 0.078 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una semana para dar 60% de la conversión. Lo crudo después se diluyó en DMSO y se purificó por CLAR preparativa. ^{1}H RMN ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ 3.57-3.79 (m, 16H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.65-7.91 (m, 5H), 8.05-8.18 (s, 1H); EM (ESI (+)) m/z 590.7 ($M+H^+$).

Ejemplo 76

1-(2-Hidroxi-etil)-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-urea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 64, utilizando éster 2-isocianato-etílico del ácido 2-metil-acrílico como el isocianato de partida. El producto purificado después se hidrolizó en 2:1 THF/H_2O agregando 2N de LiOH hasta ser básico. Lo crudo después se concentró y se diluyó en DMSO para purificación CLAR preparativa. EM

(ESI(+)) m/z 564.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 77

1-Metil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-tiourea

El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (25 mg, 0.052 mmol), se disolvió en 250 µL de THF y se agregó isotiocianato de metilo (22.8 µl, 0.312 mmol). El análisis CLAR después de la agitación y/o mostró formación cuantitativa del producto. La reacción cruda se diluyó con DMSO y se purificó por CLAR preparativa. EM (ESI(+)) m/z 550.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 78

1-Etil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-tiourea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 77, utilizando isotiocianato de etilo como el isotiocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 564.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 79

1-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-3-propil-tiourea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 77,

utilizando isotiocianato de propilo como el isotiocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 577.7 ($M+H^+$).

Ejemplo 80

1-Butil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-tiourea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 77, utilizando isotiocianato de butilo como el isotiocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 592.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 81

1-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-3-propil-tiourea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 77, utilizando isotiocianato de fenilo como el isotiocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 612.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 82

1-Bencil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-tiourea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 77, utilizando isotiocianato de bencilo como el isotiocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 626.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 83

1-(2-Metoxi-etil)-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-tiourea

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 77, utilizando isotiocianato de metoxietilo como el isotiocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 593.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 84

Éster metílico del ácido 3-(3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-tioureido)-propiónico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 77, utilizando éster metílico del ácido 3-isotiocianato propiónico como el isotiocianato de partida. EM (ESI(+)) m/z 622.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 85

Éster metílico del ácido {3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-feni}-carbámico

El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (20 mg, 0.042 mmol), se disolvió en 200 µl de cloruro de metileno después se agregaron piridina (17 µl, 0.21 mmol) y cloroformiato de metilo (3.6 µl, 0.046 mmol).

El análisis CLAR después de agitación por una hora a temperatura ambiente mostró formación del producto cuantitativamente. La reacción cruda se diluyó en DMSO y se purificó por CLAR preparativa. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3.53-3.72 (m, 11H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.87 (s, 1H); EM (ESI (+)) m/z 535.3 (M+H+).

Ejemplo 86

Éster etílico del ácido {3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-feni}-carbámico

El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (20 mg, 0.042 mmol), se disolvió en 200 µl de cloruro de metileno después se agregaron piridina (17 µl, 0.21 mmol) y cloroformiato de etilo (8.1 µl, 0.084 mmol). El análisis CLAR después de agitación por una hora a temperatura ambiente mostró formación del producto cuantitativamente. La reacción cruda se diluyó en DMSO y se purificó por CLAR preparativa. ^{1}H RMN DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.53-3.70 (m, 8H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (d, J

= 8 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H); EM (ESI (+)) m/z 549.3 (M+H+).

Ejemplo 87

Éster propílico del ácido {3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 86, utilizando cloroformiato de propilo como el cloroformiato de partida. EM (ESI(+)) m/z 563.2 (M+H+).

Ejemplo 88

Éster butílico del ácido {3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 86, utilizando cloroformiato de butilo como el cloroformiato de partida. EM (ESI(+)) m/z 577.3 (M+H+).

Ejemplo 89

Éster isopropílico del ácido {3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 86, utilizando cloroformiato de isopropilo como el

cloroformiato de partida. EM (ESI(+)) m/z 563.2 (M+H+).

Ejemplo 90

Éster fenílico del ácido {3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 86, utilizando cloroformiato de benceno como el cloroformiato de partida. EM (ESI(+)) m/z 597.3 (M+H+).

Ejemplo 91

Éster bencílico del ácido {3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-carbámico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 86, utilizando cloroformiato de bencilo como el cloroformiato de partida. EM (ESI(+)) m/z 611.3 (M+H+).

Ejemplo 92

Ácido Cis-4-({3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-metil)-ciclohexancarboxílico

El producto del Ejemplo 51, N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-nitro-bencensulfonamida (101 mg, 0.15 mmol),

trifenil fosfina (101 mg, 0.39 mmol), y éster metílico del ácido cis-4-hidroximetil-ciclohexancarboxílico (97 mg, 0.56 mmol) se disolvieron en 1.5 ml de THF. Después se agregó diisopropilazodicarboxilato (DIAD)(60 µl, 0.31 mmol) y la reacción se agitó por 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se concentró, después se disolvió en acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó una vez con salmuera y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó. La reacción cruda se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de 1:1 hasta 1:3 de hexanos:acetato de etilo (57 mg, 47%).

El grupo nosilo después se desprotegió disolviendo el producto de la etapa previa (57 mg, 0.07 mmol) en 3 ml de DMF y se agregó carbonato de potasio (104 mg, 0.75 mmol), sulfuro de fenilo (22 µl, 0.21 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el producto se formó cuantitativamente. Lo crudo se disolvió en acetato de etilo después se extrajo con salmuera. La capa orgánica después se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Lo crudo después se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de 1:1 a 1:2 de hexanos:acetato de etilo (38 mg, 86%).

La desprotección del éster de metilo después se realizó disolviendo el producto (38 mg, 0.600) en 6 ml de 1:1 de THF:MeOH y se agregó 3 ml de LiON 2N. Después de 30

minutos, el éster se hidrolizó y lo crudo se evaporó a sequedad. Lo crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con salmuera antes del secado con sulfato de sodio, se filtró y concentró. Lo crudo concentrado se disolvió en DMSO y se purificó por CLAR preparativa para dar el producto crudo (27 mg, 72%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.22 (m, 2H), 1.43-1.68 (m, 5H), 1.91 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 3.53-3.72 (m, 8H), 6.65-6.77 (m, 3H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99-8.11 (m, 2H); EM (ESI (+)) m/z 617.5 (M+H+).

Ejemplo 93

Ácido Trans 4-({3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino]-metil)-ciclohexancarboxílico

El producto del Ejemplo 51, N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-nitro-bencensulfonamida (99 mg, 0.15 mmol), trifenil fosfina (104 mg, 0.40 mmol), y éster metílico del ácido trans-4-hidroximetil-ciclohexancarboxílico (106 mg, 0.62 mmol) se disolvieron en 1.5 ml de THF. Después se agregó DIAD (60 μl, 0.31 mmol) y la reacción se agitó por 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se concentró, después se disolvió en acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó una vez con la capa orgánica, se

secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La reacción se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de 1:1 hasta 1:3 de hexanos:acetato de etilo (82 mg, 67%).

El grupo nosilo después se desprotegió disolviendo el producto de la etapa previa (82 mg, 0.10 mmol) en 3 ml de DMF y se agregó carbonato de potasio (110 mg, 0.80 mmol), sulfuro de fenilo (31 µl, 0.3 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el producto se formó cuantitativamente. Lo crudo se disolvió en acetato de etilo, después se extrajo con salmuera. La capa orgánica después se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Lo crudo después se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de 1:1 hasta 1:2 de hexanos:acetato de etilo (55 mg, 87%).

La desprotección del éster de metilo después se realizó disolviendo el producto (55 mg, 0.087) en 6 ml de 1:1 de THF:MeOH y se agregó 3 ml de LiON 2N. Después de 30 minutos, el éster se hidrolizó y lo crudo se evaporó a sequedad. Lo crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con salmuera antes del secado con sulfato de sodio, se filtró y concentró. Lo crudo concentrado se disolvió en DMSO y se purificó por CLAR preparativa para dar el producto crudo (50 mg, 93%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.98 (m, 2H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.47 (br, 1H), 1.88

(m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.85 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.53-3.72 (m, 8H), 6.01 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.63-6.71 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 12.00 (s, 1H); EM (ESI(+)) m/z 617.4 (M+H+).

Ejemplo 94

Ácido Cis-3-({3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino]-metil)-ciclohexancarboxílico

Se siguió e procedimiento para el Ejemplo 93, utilizando ácido metil-cis-3-hidroximetil-ciclohexancarboxílico como el alcohol de partida. EM (ESI (+)) m/z 617.4 (M+H+).

Ejemplo 95

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-isonicotinamida

Se disolvieron ácido isonicotínico (7.63 mg, 0.062 mmol) y diisopropiletilamina (36 µl, 0.21) en 500 µl de DMF. Después se agregó HATU (25.7 mg, 0.067 mmol) y la reacción se dejó agitar por un par de minutos a temperatura ambiente. El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (25 mg, 0.052 mmol), después se agregó y la

reacción se dejó agitar durante la noche. El análisis CLAR mostró conversión cuantitativa del material de partida al producto. Lo crudo después se diluyó en DMSO y se purificó por CLAR preparativa. ^{1}H RMN ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ 3.55-3.77 (m, 8H), 7.15 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.78-8.02 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6 Hz, 2H); EM (ESI(+)) m/z 582.3 (M+H+).

Ejemplo 96

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida

Se disolvieron ácido (1H-tetrazol-5-il)-acético (7.94 mg, 0.062 mmol) y diisopropiletilamina (36 µl, 0.21) en 500 µl de DMF. Después se agregó HATU (25.7 mg, 0.067 mmol) y la reacción se dejó agitar por un par de minutos a temperatura ambiente. El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (25 mg, 0.052 mmol), después se agregó y la reacción se dejó agitar durante la noche. El análisis CLAR mostró conversión cuantitativa del material de partida al producto. Lo crudo después se diluyó en DMSO y se purificó por CLAR preparativa. ^{1}H RMN ($(CD_3)_2CO$, 300 MHz) δ 3.59-3.76 (m, 8H), 4.24 (s, 2H), 7.14 (d, J = 16 Hz,

1H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.78-7.94 (m, 3H), 9.95 (s, 1H); EM (ESI(+)) m/z 587.4 (M+H+).

Ejemplo 97

2-Metoxi-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando ácido metoxi-acético como el ácido carboxílico de partida. EM (ESI(+)) m/z 549.0 (M+H+).

Ejemplo 98

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido piridin-2-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando ácido piridin-2-carboxílico como el ácido carboxílico de partida. EM (ESI(+)) m/z 582.5 (M+H+).

Ejemplo 99

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido piridin-3-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando ácido piridin-3-carboxílico como el ácido

carboxílico de partida. EM (ESI(+)) m/z 582.4 (M+H+).

Ejemplo 100

2-Dimetilamino-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando ácido dimetilamino-acético como el ácido carboxílico de partida. EM (ESI(+)) m/z 562.4 (M+H+).

Ejemplo 101

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido Isoxazol-5-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando ácido isoxazol-5-carboxílico como el ácido carboxílico de partida. EM (ESI(+)) m/z 572.5 (M+H+).

Ejemplo 102

N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-piridin-2-il-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando ácido 2-piridil-acético como el ácido carboxílico de partida. EM (ESI(+)) m/z 596.3 (M+H+).

Ejemplo 103

N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-piridin-3-il-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando ácido 3-piridilacético como el ácido carboxílico de partida. EM (ESI(+)) m/z 596.4 (M+H+).

Ejemplo 104

N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-piridin-3-il-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando ácido 4-piridilacético como el ácido carboxílico de partida. EM (ESI(+)) m/z 596.5 (M+H+).

Ejemplo 105

N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

El producto del Ejemplo 4, 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (25 mg, 0.052 mmol), se disolvió en 400 µl de cloruro de metileno y anhídrido acético (7.37 µl, 0.078 mmol). El análisis CLAR mostró la conversión del material de partida al producto cuantitativamente después de

agitación durante la noche a temperatura ambiente. Lo crudo se diluyó con DMSO y se purificó por CLAR preparativa. EM (ESI(+)) m/z 518.7 (M+H+).

Ejemplo 106

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-piperazin-1-il-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando éster 9H-fluoren-9-ilmetilo del ácido 4-carboximetil-piperazin-1-carboxílico como al ácido carboxílico de partida. El producto de piperazina protegido de FMOC después se desprotegió con 2 ml de 2:8 de piperidina:DMF. La reacción se concentró después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora y se diluyó en DMSO para purificación CLAR preparativa. EM (ESI(+)) m/z 603.4 (M+H+).

Ejemplo 107

N-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-piperazin-1-il-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 95, utilizando éster 1-terc-butilo del ácido piridin-1,2-dicarboxílico como al ácido carboxílico de partida. El

producto de piperidina protegido de BOC después se desprotegió con 2 ml de TFA al 100%. La reacción se concentró después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora y se diluyó en DMSO para purificación CLAR preparativa. EM (ESI(+)) m/z 588.6 (M+H+).

Ejemplo 108

{2-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido etansulfónico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 41 para obtener este compuesto. EM (ESI(+)) m/z 569.2 (M+H+). El compuesto de anilina de partida se preparó usando un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 4, excepto usando 2-aminotiofenol como el material de partida.

Ejemplo 109

Ácido 4-{2-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenillamino}-ciclohexancarboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 6 para obtener este compuesto. EM (ESI(+)) m/z 603.5 (M+H+). El compuesto de

anilina de partida se preparó usando un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 4, excepto usando 2-aminotiofenol como el material de partida.

Ejemplo 110

N-{2-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-C-fenil-metansulfonamida

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 41 para obtener este compuesto. EM (ESI(+)) m/z 631.4 (M+H+). El compuesto de anilina de partida se preparó usando un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 4, excepto usando 2-aminotiofenol como el material de partida.

Ejemplo 111

N-{2-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-bencensulfonamida

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 41 para obtener este compuesto. EM (ESI(+)) m/z 617.2 (M+H+). El compuesto de anilina de partida se preparó usando un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del

Ejemplo 4, excepto usando 2-aminotiofenol como el material de partida.

Ejemplo 112

3-{2,3-Dicloro-4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-morfolin-4-il-propenona

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 6 para obtener este compuesto de la dicloro anilina correspondiente. EM (ESI(+)) m/z 492.9 (M+H+).

Ejemplo 113

Ácido cis-1-(3-{4-[3-(4-carboxi-ciclohexilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriloil)-piperidin-3-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 4, para obtener 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propionato de etilo, el éster de partida. El éster de partida (1.28 g, 2.84 mmol) se disolvió en 25.5 ml de THF y 4.50 ml de MeOH. Se agregó una solución 2N de hidróxido de litio (5.88 ml, 11.8 mmol) y la solución se agitó por 1 hora. Después de la neutralización con 24 ml de 1N de HCl, se agregó 100 ml de acetato de etilo (EtOAc) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de NaCl

saturada, después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. Lo sólido resultante se trituró con Et_2O/éter de petróleo, después se colectó por filtración para proporcionar un sólido blancuzco (73%, 878 mg).

Se agregó ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico (96.6 mg, 0.24 mmol) a un vial de escintilación. Se agregó una solución 1-hidroxibenzotriazol (45.4 mg, 0.30 mmol) en 4.74 ml de DMF/CH_2Cl_2 al vial. Se agregaron nipecotato de etilo (46.1 µl, 0.30 mmol) y Et_3N (82.7 µl, 0.63 mmol), seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (56.8 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 3 días, después se vertió en 100 ml de HCl 1N y se extrajo con 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con 50 ml de una solución de $NaHCO_3$ saturada, 50 ml de HCl 1N, 50 ml de solución de $NaHCO_3$ saturada y 50 ml de una solución de NaCl saturada. Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar una espuma. La purificación por cromatografía en columna usando MeOH al 3.5%/CH_2Cl_2 al 96.5% da una espuma blanca (93%, 121 mg).

Se disolvió éster etílico del ácido 1-{3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-acriloil}-piperidina-3-carboxílico (110 mg, 0.20 mmol) en 8.0 ml de ácido acético al 3% (AcOH)/CH_2Cl_2. Se agregó 4-

oxociclohexancarboxilato de etilo (95.4 µl, 0.60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por varios minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.0 mmol) en una porción. Después de agitación durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con solución NH_4Cl saturada. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite. La purificación por cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos al 30% hasta 60% da dos productos: isómero cis (51%, 72.4 mg), isómero trans (29%, 44.4 mg).

Se disolvió éster etílico del ácido Cis-1-(3-{4-[3-(4-etoxicarbonil-ciclohexilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil)-piperidin-3-carboxílico (72.4 mg, 0.10 mmol) en 1.42 ml de MeOH/THF al 15%. Se agregó una solución 2N de NaOH (200 µl, 0.40 mmol) y la solución de reacción se agitó durante la noche rápidamente. La reacción se apagó por adición de 400 µl de NaOH 1N y se agitó durante la noche. La solución después se evaporó bajo una corriente de gas N_2, y el residuo resultante se disolvió nuevamente en EtOAc. Después del lavado con agua, el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo*. Lo sólido resultante se trituró con hexanos/éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (97%, 62.5 mg). EM (ESI(+)) m/z 644.9 (M+H+).

205

Ejemplo 114

Ácido Cis-4-(3-{4-[3-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-3-oxo-propenil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil}-fenilamino)-ciclohexancarboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113, para obtener este compuesto, en donde se condensó ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico con 1,2,3,6-tetrahidropiridina. EM (ESI(+))m/z 598.9 (M+H+).

Ejemplo 115

Ácido Cis-4-(3-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-ilcabamoil)-vinil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil}-fenilamino)-ciclohexancarboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113, para obtener este compuesto, en donde se condensó ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico con 1-amino-4-metil-piperazina. EM (ESI(+))m/z 631.1 (M+H+).

Ejemplo 116

Ácido Cis-4-(3-(4-{2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcabamoil]-vinil}-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil}-fenilamino]-ciclohexancarboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel del

210

Ejemplo 113, para obtener este compuesto, en donde se condensó ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico con 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidina. EM (ESI(+))m/z 658.2 (M+H+).

Ejemplo 117

Ácido Cis-4-[3-(4-{3-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil}-fenilamino]-ciclohexancarboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113, para obtener este compuesto, en donde se condensó ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico con 1-(2-etoxietil)piperazina. EM (ESI(+))m/z 674.3 (M+H+).

Ejemplo 118

Ácido Trans-4-[3-(4-{3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil}-fenilamino]-ciclohexancarboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113, para obtener este compuesto, en donde se condensó ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico con 1-(2-etoxietil)piperazina y en donde el isómero trans, éster etílico del ácido trans-4-[3-(4-{3-[4-(2-etoxi-etil)-

piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenilamino]-ciclohexancarboxílico se hidrolizó con LiOH. EM (ESI(+))m/z 674.3 (M+H+).

Ejemplo 119

Ácido Cis-4-[3-(4-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil}-fenilamino]-ciclohexancarboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113, para obtener este compuesto, en donde se condensó ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico con 1-(2-hidroxietil)piperazina. EM (ESI(+))m/z 646.4 (M+H+).

Ejemplo 120

Ácido Trans 4-[3-(4-{3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenilamino]-ciclohexancarboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113, para obtener este compuesto en donde se condensó ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico con 1-(2-hidroxietil)piperazina y en donde el isómero trans resultante, éster etílico del ácido trans-4-[3-(4-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-2,3-bis-

208

trifluorometil-fenilsulfanil)-fenilamino]-ciclohexancarboxílico se hidrolizó con LiOH. EM (ESI(+)) m/z 645.8 (M+H+).

Ejemplo 121

Éster etílico del ácido 1-(3-{4-[3-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 113, para obtener ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico, el ácido de partida. Se disolvieron el ácido de partida (1.2 g, 2.7 mmol) e isonipacotato de etilo (1.3 g, 8.1 mmol) en DF y se enfriaron a 0°C. Se agregó diisopropiletilamina (2.4 ml, 13.5 mmol) y la solución se agitó por 5 minutos. Se agregó hexafluorofosfato de O-(7-Azobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (1.4 g, 3.8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 700 ml de EtOAc y se lavó dos veces con 75 ml de solución de HCl al 10%, dos veces con solución de $NaHCO_3$ saturada y cuatro veces con solución de NaCl saturada. Los extractos se secaron sobre Mg_2SO_4, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite viscoso. La purificación por cromatografía en columna usando EtOH al 1.5%/EtOAc al

213

209

98.5% da un sólido amarillo pálido (85%, 1.43 g).

Se disolvieron éster etílico del ácido 1-{3-[4-(3-Amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-acriloil}-piperidin-4-carboxílico (60 mg, 0.11 mmol), 1-metil-4-piperidona (25 mg, 0.22 mmol) y AcOH (33 µl, 0.55 mmol) en 1 ml de $ClCH_2CH_2Cl$ a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg, 0.33 mmol) y se formó gradualmente una solución. Después de agitación durante la noche, se apagó una alícuota de 200 µl con varias gotas de TFA y se purificó por cromatografía en columna para dar 6.3 mg del compuesto del título. EM (ESI(+)) m/z 644.1 (M+H+).

Ejemplo 122

Ácido 1-(3-{4-[3-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 121, para obtener éster etílico del ácido 1-(3-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil)-piperidin-4-carboxílico, el éster de partida. Se agregaron a una solución del éster de partida en EtOH 8 equivalentes de LiOH 2N. Después de la agitación a temperatura ambiente por 1 hora, se agregaron otros 4

214

210

equivalentes de LiOH 2N y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas adicionales. La purificación por cromatografía en columna da el producto como un sólido beige. EM(ESI(+))m/z 615.9 (M+H+).

5

Ejemplo 123

Ácido 1-(3-{4-[3-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil)-piperidin-carboxílico

10 Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 121, para obtener éster etílico del ácido 1-(3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil)-piperidin-4-carboxílico. Este éster se hidrolizó 15 de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 122 para obtener el compuesto del título. EM (ESI(+)) m/z 603.0 (M+H+).

Ejemplo 124

20 Ácido 1-(3-{4-[3-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil)-piperidin-4-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 121, para obtener 25 éster etílico del ácido 1-(3-{4-[3-(1,1-Dioxo-hexahidro-1

215

211

λ^6-tiopiran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil-piperidin-4-carboxílico. Este éster se hidrolizó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 122 para obtener el compuesto del título. EM (ESI(+)) m/z 651.0 (M+H+).

Ejemplo 125

Ácido [4-(3-{4-[3-(3-Metil-ureido)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloilamino)-fenil]acético

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 113, para obtener ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico, el ácido de partida. Se disolvieron el ácido de partida (194 mg, 0.44 mmol) y diisopropiletilamina (391 µl, 2.2 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Se agregó isocianato de metilo (75 µl, 1.3 mmol) en alícuotas sobre 24 horas. La mezcla de reacción después se concentró *in vacuo* y se disolvió nuevamente en EtOAc. La mezcla se lavó dos veces con solución de HCl al 10%, una vez con agua y una vez con solución de NaCl saturada. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido marrón (99%, 221 mg).

Se disolvieron ácido 3-{4-[3-(Metil-ureido)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenóico (50 mg, 0.11 mmol), hexfluorofosfato de O-(7-Azobenzotriazol-1-

212

il)-N,N,N',N',-tetrametiluronio (53 mg, 0.14 mmol), y diisopropiletilamina (77 µl, 0.44 mmol) en DMF a temperatura ambiente. Se agregó inmediatamente éster etílico del ácido 4-amino-fenilacético (29 mg, 0.16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora. Después se agregó metanol (500 µl), seguido por LiOH 2N (350 µl). Una vez que la hidrólisis se completó por análisis CLAR, la purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en columna da el compuesto del título como un sólido beige (33%, 21 mg). EM (ESI(+)) m/z 598.1 (M+H+).

Ejemplo 126

N-(3-Hidroxi-propil)-3-{4-[3-(3-metil-ureido)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acrilamida

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 125, para obtener ácido 3-{4-[3-(metil-ureido)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico, el ácido de partida. Se disolvieron el ácido de partida (41 mg, 0.088 mmol), hexfluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (44 mg, 0.11 mmol) y diisopropiletilamina (92 µl, 0.53 mmol) en DMF. Se agregó 3-hidroxipropilamina (20 mg, 0.26 mmol) y la reacción se agitó hasta que el análisis CLAR indicó que la formación del producto se completó. La purificación de la mezcla de reacción por

217

213

cromatografía en columna da el compuesto del título como un sólido beige (50%, 23 mg). EM(ESI(+)) m/z 522.1 (M+H+).

Ejemplo 127

N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-{4-[3-(3-metil-ureido)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acrilamida

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 126, para obtener este compuesto, en donde se usó 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamina como la amina de partida. EM(ESI(+))m/z 536.1 (M+H+).

Ejemplo 128

[3-(4-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 57, para obtener (3-{4-(3-etoxicarbonil-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil}-fenil])-amida del ácido tiofen-2-sulfónico. Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113 para hidrolizar el éster etílico con LiOH 2N para proporcionar (3-{4-(3-carboxi-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil}-fenil])-amida del ácido tiofen-2-sulfónico. Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 126 para acoplar el ácido a 1-(2-

214

hidroxietil)piperazina para obtener el compuesto del título. EM(ESI(+)) m/z 665.9(M+H+).

Ejemplo 129

Ácido Trans 4-(3-{4-[2-(4-Carboximetil-fenilcarbamoil)-vinil]-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenilamino)-ciclohexancarboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 113, para obtener ácido trans 3-{4-[3-(4-etoxicarbonil-ciclohexilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenóico. Se usó un procedimiento similar al del Ejemplo 125 para acoplar el ácido a éster etílico del ácido 4-amino-fenilacético para proporcionar una amida e hidrolizar las funcionalidades del éster de la amida resultante para obtener el compuesto del título. EM(ESI(+)) m/z 667.2 (M+H+).

Ejemplo 130

1-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 121, para obtener el compuesto del título, en donde se obtuvo 3-[4-(3-amino-

219

fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-2-(hidroxi-etil)-piperazin-1-il-propenona usando 1-(2-hidroxietil)piperazina como el material de partida. La amina después se condensó con tetrahidro-4H-piran-4-ona en un procedimiento similar al Ejemplo 113 para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI(+))m/z 604.6 (M+H+).

Ejemplo 131

1-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il-3-{4-[3-(1-isopropil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 130, para obtener esta compuesto, en donde 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-2-(hidroxi-etil)-piperazin-1-il-propenona se condensó con 1-isopropil-4-piperidona. EM (ESI(+))m/z 644.8 (M+H+).

Ejemplo 132

Ácido (4-{3-[4-(3-Bencensulfonilamino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-acriloilamino}-fenil)-acético

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 41, para obtener éster etílico del ácido 3-[4-(3-bencensulfonilamino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico. Se

usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113 para hidrolizar el éster de etilo con LiOH 2N para proporcionar ácido 3-[4-(3-bencensulfonilamino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico. Se usó un procedimiento similar al Ejemplo 125 para acoplar el ácido a éster etílico del ácido 4-amino-fenilacético para proporcionar una amida e hidrolizar la funcionalidad del éster de la amida resultante para obtener el compuesto del título. EM (ESI(+))m/z 681.1 (M+H+).

Ejemplo 133

3-{4-[3-(1-Etil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propenona

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 130, para obtener este compuesto, en donde se condenso 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-2-(hidroxi-etil)-piperazin-1-il-propenona con 1-etil-4-piperidona. EM (ESI(+)) m/z 631.6 (M+H+).

Ejemplo 134

3-{2,3-Dicloro-4-[3-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado

para obtener el producto del Ejemplo 19, para obtener este compuesto de la anilina dicloro correspondiente. EM (ESI(+)) m/z 520.0 (M+H+).

Ejemplo 135

3-{2,3-Dicloro-4-[3-(1-propil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 20, para obtener este compuesto de la anilina dicloro correspondiente. EM (ESI(+)) m/z 534.3 (M+H+).

Ejemplo 136

3-{2,3-Dicloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 18, para obtener este compuesto de la anilina dicloro correspondiente. EM (ESI(+)) m/z 506.3 (M+H+).

Ejemplo 137

Éster etílico del ácido 1-(3-{4-[3-(fenilsulfonilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil)-piperidin-4-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado

para obtener el producto del Ejemplo 121, para obtener éster etílico del ácido 1-{3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-acriloil}-piperidin-4-carboxílico. Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 41, para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 138

Éster metílico del ácido 1-{3-[4-(3-Aminofenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-acriloilamido}-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 113, para obtener ácido 3-[4-(3-amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-propenóico. El ácido se condensó con éster metílico del ácido 4-amino-[2.2.2]-biciclooctanil-1-carboxílico usando un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 121 para obtener el compuesto del título. EM (ESI(+)) m/z 573.2 (M+H+).

Ejemplo 139

Ácido 1-(3-{4-[3-(fenilsulfonilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloilamido)-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado

para obtener el producto del Ejemplo 138, para obtener éster metílico del ácido 1-{3-[4-(3-aminofenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-acriloilamido}-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico. La amina se aciló con cloruro de fenilsulfonilo usando un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 41 para obtener éster metílico del ácido 1-(3-{4-[3-(fenilsulfonilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloilamido)-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico. El éster se hidrolizó usando un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113 para obtener el compuesto del título. EM (ESI(+)) m/z 699.1 (M+H+).

Ejemplo 140

Ácido 1-(3-{4-[3-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloilamido)-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 138 para obtener éster metílico del ácido 1-{3-[4-(3-aminofenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-acriloilamido}-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico. Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113 para acoplar la amina a 1-metil-4-piperidona e hidrolizar el éster metílico con LiOH para obtener el compuesto del título. EM (ESI(+)) m/z 656.2

(M+H+).

Ejemplo 141

Ácido 1-(3-{4-[3-(1-Morfolin-4-il)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloilamido)-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 138, para obtener éster metílico del ácido 1-{3-[4-(3-aminofenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-acriloilamido}-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico. Se usó un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 113 para acoplar la amina a tetrahidro-4H-piran-4-ona e hidrolizar el éster metílico con LiOH para obtener el compuesto del título. EM (ESI(+)) m/z 643.2 (M+H+).

Ejemplo 142

Ácido 1-(3-{4-[3-(1,1-Dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriloilamido)-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico

Se usó un procedimiento similar a aquel utilizado para obtener el producto del Ejemplo 138, para obtener éster metílico del ácido 1-{3-[4-(3-aminofenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-acriloilamido}-[2.2.2]-biciclooctanil-4-carboxílico. Se usó un procedimiento

similar a aquel del Ejemplo 113 para acoplar la amina a 1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-ona e hidrolizar el éster metílico con LiOH para obtener el compuesto del título. EM (ESI(+)) m/z 691.6 (M+H+).

Ejemplo 143

3-[4-(2-Hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

Se azetropió éster 4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilo del ácido trifluorometansulfónico (0.96 g, 1.9 mmol, Ejemplo 3) dos veces con tolueno, y después se disolvió en 5 ml de acetona. Se secó carbonato de potasio (0.37 g, 2.7 mmol) calentando bajo vacío, y después se agregó a una solución de 2-hidroxitiofenol (0.35 g, 2.8 mmol en 5 ml de acetona). A esta mezcla se agregó la solución de triflato, seguido por reflujo durante la noche. La reacción se concentró, después se dividió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1N. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna 1:3-3:1 acetato de etilo/hexanos (18%, 161 mg). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.55-3.71 (m, 8H), 6.53 (d, J=15.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02 (td, J=7.8, 1.2 Hz), 7.11 (dd, J=1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d,

J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=1.8, 7.5, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.83 (dq, J=14.3, 4.2 Hz, 1H); EM (ESI(+)) m/z 478.0 (M+H+).

Ejemplo 144

3-[4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 143, utilizando 3-hidroxitiofenol como el tiofenol de partida. EM (ESI(+)) m/z 478.0 (M+H+).

Ejemplo 145

1-Morfolin-4-il-3-{4-[2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se disolvieron 3-[4-(2-Hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (30 mg, 0.063 mmol, Ejemplo 143), tetrahidro-tiopiran-4-ol (30 mg, 0.25 mmol), y trifenilfosfina (68 mg, 0.26 mmol) en THF (1 ml). Se agregó diisopropilazodicarboxilato (0.050 ml, 0.25 mmol), y la solución se agitó durante la noche. La reacción se evaporó a sequedad, y se purificó por CLAR preparativa para dar el producto (24%, 8.8 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.54 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.29-2.47 (m, 4H), 3.55-3.68 (m, 8H), 4.52 (m, 1 H), 7.05 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=15 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H),

7.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J=7.8, 1.8 Hz), 7.61 (dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.66 (dq, J=15.3, 4.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 1H); EM (ESI(+)) m/z 578.3 (M+H+).

Ejemplo 146

1-Morfolin-4-il-3-{4-[3-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando el Ejemplo 144 como el fenol de partida. EM (ESI(+)) m/z 578.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 147

1-Morfolin-4-il-3-{4-[2-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando piridin-2-il-metanol como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 569.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 148

1-Morfolin-4-il-3-{4-[2-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando piridin-3-il-metanol como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 569.0 ($M+H^+$).

224

Ejemplo 149

1-Morfolin-4-il-3-{4-[2-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando piridin-4-il-metanol como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 569.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 150

1-Morfolin-4-il-3-{4-[2-(piridin-2-il-etoxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando 2-piridin-2-il-etanol como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 583.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 151

3-[4-(2-benciloxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando alcohol bencílico como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 568.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 152

3-[4-(2-ciclohexiloxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145,

229

utilizando ciclohexanol como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 560.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 153

3-[4-(3-ciclohexiloxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando ciclohexanol como el alcohol de partida y 3-[4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona. EM (ESI(+)) m/z 560.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 154

3-{4-[2-trans-4-metil-ciclohexiloxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando cis-4-metilciclohexanol como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 574.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 155

3-{4-[3-(trans-4-metil-ciclohexiloxi)-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando cis-4-metilciclohexanol como el alcohol de partida y 3-[4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (Ejemplo

144) como el fenol de partida. EM (ESI(+)) m/z 574.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 156

3-{4-[2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando trans-4-metilciclohexanol como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 574.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 157

3-{4-[3-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando trans-4-metilciclohexanol como el alcohol de partida y 3-[4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (Ejemplo 144) como el fenol de partida. EM (ESI(+)) m/z 574.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 158

1-Morfolin-4-il-3-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando tetrahidro-piran-4-ol como el alcohol de

227

partida. EM (ESI(+)) m/z 562.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 159

1-Morfolin-4-il-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 145, utilizando tetrahidro-piran-4-ol como el alcohol de partida y 3-[4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (Ejemplo 144) como el fenol de partida. EM (ESI(+)) m/z 562.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 160

1-Morfolin-4-il-3-{4-[2-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se aumentó la trifenilfosfina unida a la resina (164 mg, 1.1 mmol/g, 0.18 mmol) con cloruro de metileno, después se lavó tres veces con cloruro de metileno. Después del secado, las perlillas se alimentaron en cloruro de metileno (4 ml). Se agregó 3-[4-(2-hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (19 mg, 0.040 mmol, Ejemplo 143) y la mezcla se sacudió por 5 minutos. Se agregó tiofen-2-il-metanol (0.020 ml, 0.21 mmol) y la mezcla se sacudió por 5 minutos. Se agregó diisopropilazodicarboxilato (0.033 ml, 0.17 mmol) y la reacción se sacudió por 1 hora. La resina se filtró y se

lavó con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad. La purificación por CLAR preparativa da el producto (24%, 5.5 mg). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.51-3.69 (m, 8H), 5.23 (s, 2H), 6.88-7.17 (m, 5H), 7.31 (dd, J=0.9, 8.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=1.3, 5.1 Hz, 1H), 7.41-7.56 (m, 1H), 7.57 (dd, J=1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dq, J=15.3, 4.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1H); EM (ESI(+)) m/z 574.2 (M+H+).

Ejemplo 161

1-Morfolin-4-il-3-{4-[2-(2-tiofen-3-il-etoxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 160, utilizando 2-tiofen-3-il-etanol como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 588.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 162

3-[4-(3-benciloxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 160, utilizando alcohol bencílico como el alcohol de partida y 3-[4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (Ejemplo 144) como el fenol de partida. EM (ESI(+)) m/z 568.1 ($M+H^+$).

229

Ejemplo 163

3-{4-[3-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se disolvió 3-[4-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (43 mg, 0.090 mmol, Ejemplo 144) en etanol (1.25 ml). A esto se agregó una solución de etóxido de sodio en etanol (0.048 ml, 21%, 0.23 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente por 30 minutos, se agregó sal de clorhidrato de 4-clorometil-1H-imidazol (24 mg, 0.16 mmol), y la reacción se agitó por 30 minutos. El análisis por CLAR mostró >75% de conversión. Se agregó ácido trifluoroacético (0.035 ml), y la reacción se evaporó a sequedad. La purificación por CLAR preparativa da el producto. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3.35-3.74 (m, 8H), 5.19 (s, 2H), 7.12 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.67 (dq, J=15.0, 4.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H); EM (ESI(+)) m/z 558.0 (M+H+).

Ejemplo 164

3-{4-[2-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 163, utilizando 3-[4-(2-hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-

trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (Ejemplo 143) como el fenol de partida. EM (ESI(+)) m/z 558.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 165

Ácido Tans-4-{2-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenoxi}-ciclohexancarboxílico

Se disolvieron hidroxi-fenilsulfanil-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (51 mg, 0.11 mmol, Ejemplo 143), éster metílico del ácido cis-4-hidroxi-ciclohexancarboxílico (68 mg, 0.43 mmol), trifenilfosfina (117 mg, 0.45 mmol) en THF (1.25 ml). Se agregó diisopropilazodiacarboxilato (0.084 ml, 0.43 mmol), y la solución se agitó durante la noche a 80°C en un tubo sellado. La reacción se evaporó a sequedad, y se purificó por CLAR preparativa para dar el éter. Este material (48 mg, 0.078 mmol) se disolvió en THF (1.5 ml) y MeOH (1.5 ml). Se agregó LiOH (1.5 ml, 2N) y la reacción se agitó por tres horas. La reacción se evaporó a sequedad, después se dividió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el producto (36%, 24 mg). ^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.00 (m,

2H), 1.41 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 8H), 4.30 (m, 1H), 7.02 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J=15.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.45 (td, J=8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dq, J=15.1, 4.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H).

Ejemplo 166

Ácido Cis-4-{2-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenoximetil}-ciclohexancarboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 165, utilizando éster metílico del ácido trans-4-hidroximetil-ciclohexancarboxílico como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 618.2 (M+H+).

Ejemplo 167

Ácido Trans-4-{2-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenoximetil}-ciclohexancarboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 165, utilizando éster metílico del ácido trans-4-hidroximetil-ciclohexancarboxílico como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 618.4 (M+H+).

232

Ejemplo 168

Ácido Cis-4-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenoximetil}-ciclohexancarboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 165, utilizando éster metílico del ácido cis-4-hidroximetil-ciclohexancarboxílico como el alcohol de partida. EM (ESI(+)) m/z 618.3 (M+H+).

Ejemplo 169

Ácido Trans-4-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenoximetil}-ciclohexancarboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 165, utilizando éster metílico del ácido trans-4-hidroximetil-ciclohexancarboxílico como el alcohol de partida e hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (Ejemplo 144) como el fenol de partida. EM (ESI(+)) m/z 561.3 (M+H+).

Ejemplo 170

1-Morfolin-4-il-3-{4-[2-(piperidin-4-iloxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

Se disolvieron 3-[4-(2-hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (30

233

mg, 0.063 mmol, Ejemplo 143), éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (52 mg, 0.26 mmol), trifenilfosfina (68 mg, 0.26 mmol) en THF (1 ml). Se agregó diisopropilazodicarboxilato (0.050 ml, 0.25 mmol), y la solución se agitó durante la noche. La reacción se evaporó a sequedad, y se purificó por CLAR preparativa para dar el éter. Este material se disolvió en cloruro de metileno (1 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la reacción se agitó por 1 hora. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el producto (35%, 14.9 mg): ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.58 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 3.35-3.80 (m, 8H), 4.67 (m, 1H), 7.09 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (td, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dq, J=15.1, 4.1 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H); EM (ESI (+)) m/z 561.3 (M+H+).

Ejemplo 171

1-Morfolin-4-il-3-{4-[3-(piperidin-4-iloxi)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 170, utilizando 3-[4-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona (Ejemplo 144) como el fenol de partida. EM (ESI(+)) m/z 561.3

238

$(M+H^+)$.

Ejemplo 172

Éster etílico del ácido 4-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico

El producto del Ejemplo 4 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, utilizando N-(t-butoxicarbonil)-piperazina como el material de partida, seguido por hidrólisis descrita en el Ejemplo 191. El producto crudo se disolvió en DCM, se trató con un exceso de diisopropiletil amina y cloroformiato de etilo para proporcionar el producto final purificado por CLAR. EM (ESI(+)) m/z 614 $(M+H^+)$.

Ejemplo 173

3-(4-{3-[1-(2,2-Dimetil-propionil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloruro de 2,2-dimetilpropionilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 626 $(M+H^+)$.

235

Ejemplo 174

3-(4-{3-[1-(2,2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloruro de metoxiacetilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 614 ($M+H^+$).

Ejemplo 175

3-Metil-1-(4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-il)-butan-1-ona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloruro de 3-metil-butirilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 627 ($M+H^+$).

Ejemplo 176

3-[4-(3-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetil]-piperidin-4-ilamino}fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloruro de (2-metoxi-etoxi)acetilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 658 ($M+H^+$).

240

236

Ejemplo 177

3-{4-[3-(1-isobutiril-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloruro de isobutirilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 612 ($M+H^+$).

Ejemplo 178

Éster isopropílico del ácido 4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloroformiato de isopropilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 628 ($M+H^+$).

Ejemplo 179

3-(4-{3-[1-(2-dimetilamino-cetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloruro de dimetilamino-acetilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 627 ($M+H^+$).

241

237

Ejemplo 180

Éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloroformiato de metoxietilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 644 ($M+H^+$).

Ejemplo 181

3-{4-[3-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetilsilano como el reactivo de alquilación. EM(ESI(+)) m/z 582 ($M+H^+$).

Ejemplo 182

3-(4-{3-[1-(3-metoxi-propionilo)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloruro de 3-metoxi-propionilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 628 ($M+H^+$).

238

Ejemplo 183

Éster alilo del ácido 4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloroformiato de 2-propenilo como el cloruro de acilo de partida. EM(ESI(+)) m/z 626 ($M+H^+$).

Ejemplo 184

Éster terc-butílico del ácido 2-metil-4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 8, utilizando éster ter-butílico del ácido 2-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico como la cetona de partida. EM(ESI(+)) m/z 656 ($M+H^+$).

Ejemplo 185

1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se hidrolizó 3-Morfolin-4-il-1-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona con KOH (3 eq.) en MeOH durante un periodo de 24 horas y se concentró. Se disolvieron el ácido

243

resultante y diisopropiletil amina en DMF. Se agregó HATU, y después de la agitación por unos pocos minutos a temperatura ambiente, se agregó 1-metil-piperazin. La reacción se agitó durante la noche para dar el producto deseado. EM (ESI(+)) m/z 556 ($M+H^+$).

Ejemplo 186

1-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 185, utilizando 4-(2-hidroxietil)-piperidin como la amina de partida. EM(ESI(+)) m/z 585 ($M+H^+$).

Ejemplo 187

3-(4-{3-[1-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando 2-bromo-etanol como el reactivo de alquilación. EM(ESI(+)) m/z 585 ($M+H^+$).

240

Ejemplo 188

3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando 1-cloro-2-metoxi-etano como el reactivo de alquilación. EM(ESI(+)) m/z 600 ($M+H^+$).

Ejemplo 189

3-(4-{3-[1-(1-Metilamino-ciclopropancarbonilo)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando cloruro 1-metilamino-ciclopropan-1-carbonilo como el cloruro de acilo. EM(ESI(+)) m/z 639 ($M+H^+$).

Ejemplo 190

Éster terc-butílico del ácido 4-(3-{4-[3-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil)-piperazina-1-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 185, utilizando 1-(t-butoxicarbonil)-piperazina como la amina de partida. EM (ESI(+)) m/z 642 ($M+H^+$).

245

241

Ejemplo 191

1-Piperazin-1-il-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil})-propenona

Se hidrolizó el Ejemplo 190 con TFA en DCM por un periodo de 1 hora. EM (ESI(+)) m/z 542 ($M+H^+$).

Ejemplo 192

2-Metilamino-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Se disolvió el producto del Ejemplo 4 en DCM y se trató con un exceso de diisoporpil amina y cloruro de bromoacetilo. El producto de esta reacción además se trató con metil amina para proporcionar el producto deseado. EM (ESI(+)) m/z 530 ($M+H^+$).

Ejemplo 193

3-Metilamino-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 192, utilizando cloruro de 3-bromopropionilo y metil amina como materiales de partida. EM (ESI(+)) m/z 544 ($M+H^+$).

242

Ejemplo 194

3-{4-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguieron los procedimiento para el Ejemplo 4 utilizando 2-aminotiofenol y Ejemplo 8 utilizando N-metil piperidina como los materiales de partida. EM (ESI(+)) m/z 556 ($M+H^+$).

Ejemplo 195

Ácido (4-(3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino)-piperidin-1-il)-acético

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 172, utilizando ácido cloro-acético como el cloruro de acilo. EM (ESI(+)) m/z 600 ($M+H^+$).

Ejemplo 196

3-(4-{3-[1-(2-Dimetilamino-acetil)-azepan-4-ilamino]-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 179, utilizando éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico como la amina de partida. EM (ESI(+)) m/z 641 ($M+H^+$).

247

Ejemplo 197

3-{4-[3-(2-metil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

El producto en el Ejemplo 184 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 191. EM (ESI(+)) 556 ($M+H^+$).

Ejemplo 198

2-Ciclopropilamino-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-acetamida

Se disolvió el producto del Ejemplo 4 en DCM y se trató con exceso de diisopropiletil amina y cloruro de bromoacetilo. El producto de esta reacción además se trató con ciclopropil amina para proporcionar el producto deseado. EM (ESI(+)) m/z 574 ($M+H^+$).

Ejemplo 199

3-Ciclopropilamino-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-propionamida

Se disolvió el producto del Ejemplo 4 en DCM y se trató con exceso de diisopropiletil amina y cloruro de 3-bromoacetilo. El producto de esta reacción además se trató con ciclopropil amina para proporcionar el producto

deseado. EM (ESI(+)) m/z 588 ($M+H^+$).

Ejemplo 200

1-(4-Morfolin-4-il-piperidin-1-il)-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

El producto del Ejemplo 233 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 219 usando 4-piperidin-4-il-morfolina en lugar de tiomorfolina para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 644 ($M+H^+$).

Ejemplo 201

Éster terc-butílico del ácido [1-(3-{4-[3-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriloxi)-piperidin-4-il-carbámico

El producto del Ejemplo 233 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 219 usando éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico en lugar de tiomorfolina para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 674 ($M+H^+$).

Ejemplo 202

1-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

El producto del Ejemplo 233 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 219 usando dimetil-piperidin-4-il-amina en lugar de tiomorfolina para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 602 ($M+H^+$).

Ejemplo 203

1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

El producto del Ejemplo 233 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 219 usando 1-piperazin-1-il-etanona en lugar de tiomorfolina para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 602 ($M+H^+$).

Ejemplo 204

1-(4-Amino-piperidin-1-il)-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

El producto del Ejemplo 201 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 217 para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 574 ($M+H^+$).

Ejemplo 205

Ácido 2-({3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino)-metil)-ciclopropancarboxílico

El producto del Ejemplo se sometió al procedimiento del Ejemplo 17 usando éster etílico del ácido 2-formil-ciclopropancarboxílico en lugar de tetrahidro-piran-4-ona para preparar éster etílico del ácido 2-({3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-metil)-ciclopropancarboxílico. EM (ESI(+)) m/z 603 ($M+H^+$). Este producto se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 233 para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 575 ($M+H^+$).

Ejemplo 206

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil)-amida del ácido 2-oxo-imidazolidin-1-carboxílico

El producto del Ejemplo 4 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 218 usando cloruro de 2-oxo-imidazolidin-1-carbonilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 589 ($M+H^+$).

242

Ejemplo 207

1-Morfolin-4-il-3-(4-{3-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

El producto del Ejemplo 281 se disolvió en acetonitrilo y se agregó exceso de trietilamina. Después se agregaron ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (1.2 eq.) y HATU (1.2 eq.), y después de diez minutos, la mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se extrajo de agua con acetato de etilo y se concentró, después se purificó usando CLAR preparativa para dar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 672 ($M+H^+$).

Ejemplo 208

3-(4-{3-[1-(4-Hidroxi-ciclohexancarbonil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 207, utilizando ácido 4-hidroxi-ciclohexancarboxílico en lugar de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico. EM (ESI(+)) m/z 686 ($M+H^+$).

252

248

Ejemplo 209

1-(4-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil}-piperidin-1-carbonil)-imidazolidin-2-ona

Se sometió el producto del Ejemplo 281 al procedimiento descrito en el Ejemplo 207 para proporciona el producto final. EM (ESI(+)) m/z 672 ($M+H^+$).

Ejemplo 210

1-Morfolin-4-il-3-(4-{3-[1-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 207 utilizando ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico en lugar de ácido 4-hidroxi-ciclohexancarboxílico para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 658 ($M+H^+$).

Ejemplo 211

3-(4-{3-[1-(Morfolin-4-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se sometió el producto del Ejemplo 281 al procedimiento descrito en el Ejemplo 206 usando cloruro de morfolin-4-carbonilo en lugar de cloruro de 2-oxo-imidazolidin-1-carbonilo para proporcionar el producto

253

final. EM (ESI(+)) m/z 673 ($M+H^+$).

Ejemplo 212

1-(Morfolin-4-il-3-(4-{3-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

Se sometió el producto del Ejemplo 281 al procedimiento descrito en el Ejemplo 206 usando cloruro de pirrolidin-1-carbonilo en lugar de cloruro de 2-oxo-imidazolidin-1-carbonilo para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 657 ($M+H^+$).

Ejemplo 213

Dimetilamida del ácido 4-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico

Se sometió el producto del Ejemplo 281 al procedimiento descrito en el Ejemplo 206 usando cloruro de dimetilamino-1-carbonilo en lugar de cloruro de 2-oxo-imidazolidin-1-carbonilo para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 631 ($M+H^+$).

250

Ejemplo 214

3-{4-[3-(1-Metanesulfonil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se sometió el producto del Ejemplo 281 al procedimiento descrito en el Ejemplo 206 usando cloruro de metil sulfonilo en lugar de cloruro de 2-oxo-imidazolidin-1-carbonilo para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 638 ($M+H^+$).

Ejemplo 215

éster terc-butílico del ácido 4-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino)-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió el producto del Ejemplo 4 en diclorometano, la cual se agregó ácido acético y tamices moleculares 4Å. La reacción se calentó a 70°C, seguido por la adición de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico. Después de varias horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio en exceso. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporciona el producto final. EM (ESI(+)) m/z 660 ($M+H^+$).

251

Ejemplo 216

Éster terc-butílico del ácido 4-{3-[4-(2-Carboxi-vinil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino)-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió el producto del Ejemplo 215 en una solución 1:1 de tetrahidrofurano/metanol. A esta solución, se agregaron tres equivalentes de hidróxido de potasio acuoso y la mezcla de reacción se calentó a 90°C. Después de dieciséis horas la reacción se concentró y después se trituró con ácido acético acuoso para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 591 ($M+H^+$).

Ejemplo 217

Ácido 3-{4-[3-(Piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acrílico

Se disolvió el producto del Ejemplo 216 en diclorometano al cual se agregó ácido trifluoroacético en exceso molar. Después de una hora, la reacción se concentró para dar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 491 ($M+H^+$).

Ejemplo 218

Ácido 3-(4-{3-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acrílico

Se disolvió el producto del Ejemplo 217 en una solución 1;1 de tetrahidrofurano:agua. A esta solución se

256

agregó un exceso de carbonato de potasio acuoso, seguido por un equivalente de cloruro de metoxi-acetilo. Después de 0.5 horas, la reacción se concentró, se extrajo con acetato de etilo de agua y se concentró para proporciona el producto final. EM (ESI(+)) m/z 563 ($M+H^+$).

Ejemplo 219

3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-tiomorfolin-4-il-propenona

Se disolvió el producto del Ejemplo 218 en acetonitrilo y se agregó exceso de trietilamina. Después se agregaron tiomorfolina (1.2 eq.) y HATU (1.2 eq.) y después de diez minutos la mezcla de reacción se concentró. El producto se extrajo de agua con acetato de etilo y se concentró. Después el producto crudo se purificó usando CLAR preparativa para dar el producto final. EM (ESI(+)) m/z 648 ($M+H^+$).

Ejemplo 220

3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 1-piridin-2-il-piperazina en lugar de

253

tiomorfolina. EM (ESI(+)) 708 ($M+H^+$).

Ejemplo 221

3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acrilamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 2-metoxi-etilamina en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 620 ($M+H^+$).

Ejemplo 222

N-Etil-3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acrilamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 2-etil-(2-metoxi-etil)-amina en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 648 ($M+H^+$).

Ejemplo 223

1-(4-Etansulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 1-etansulfonil-piperazina en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 723 ($M+H^+$).

258

Ejemplo 224

1-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 215 utilizando 1,2,3,6-tetrahidro-piridin en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 628 ($M+H^+$).

Ejemplo 225

1-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando piperidin-4-ol en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 646 ($M+H^+$).

Ejemplo 226

4-[3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriloil]-piperazin-1-carbaldehído

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando piperazin-1-carbaldehído en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 659 ($M+H^+$).

255

Ejemplo 227

3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-acrilamina

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 2-metil-2H-pirazol-3-ilamina en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 642 ($M+H^+$).

Ejemplo 228

3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-acrilamina

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 3-amino-piperidin-2-ona en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 659 ($M+H^+$).

Ejemplo 229

3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']biripazinilo en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 709 ($M+H^+$).

260

256

Ejemplo 230

Éster etílico del ácido {1-[3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriliol]-piperidin-4-il}-acético

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando éster etílico del ácido piperidin-4-il-acético en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 716 ($M+H^+$).

Ejemplo 231

Ácido {1-[3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriliol]-piperidin-4-il}-acético

Se disolvió el Ejemplo 230 en tetrahidrofurano y unas pocas gotas de metanol al cual se agregó hidróxido de litio acuoso en exceso. Después de dos, la reacción se concentró y se trituró con ácido acético acuoso para proporcionar el producto final. EM (ESI(+)) 688 ($M+H^+$).

Ejemplo 232

2-{1-[3-(4-{3-[1-(2-Metoxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriloil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando dimetil amina en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 715 ($M+H^+$).

261

Ejemplo 233

Ácido [3-{4-[3-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acrílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 216 utilizando el Ejemplo 17 en lugar del Ejemplo 215. EM (ESI(+)) 492 ($M+H^+$).

Ejemplo 234

3 1-(4-Piridin-2-il-piperazin-1-il)-3-{4-[3-tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 1-piridin-2-il-pirazina en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 637 ($M+H^+$).

Ejemplo 235

1-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 1,2,3,6-tetrahidro-piridin en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 557 ($M+H^+$).

Ejemplo 236

1-(4-Etansulfonil-piperazin-1-il)-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 1-etansulfonil-piperazina en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 652 ($M+H^+$).

Ejemplo 237

1-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando piperidin-4-ol en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 575 ($M+H^+$).

Ejemplo 238

1-(2,3,5,6-Tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 638 ($M+H^+$).

Ejemplo 239

Éster etílico del ácido 1-(3-(4-[3-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil)-piperidin-4-il]-acético

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando éster etílico del ácido piperidin-4-il-acético en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 645 ($M+H^+$).

Ejemplo 240

Ácido [1-(3-{4-[3-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acriloil)-piperidin-4-il]-acético

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 231 usando el Ejemplo 242 en lugar del Ejemplo 230 para proporcionar el producto. EM (ESI(+)) 617 ($M+H^+$).

Ejemplo 241

N,N-Dimetil-2-[1-(3-{4-[3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il]-acetamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 219 utilizando el producto del Ejemplo 240 y dimetil-amina en lugar de tiomorfolina. EM (ESI(+)) 644 ($M+H^+$).

260

Ejemplo 242

Éster terc-butílico del ácido 4-({3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-metil)-piperidin-1-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 17 utilizando éster terc-butílico del ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico en lugar de tetrahidro-piran-4-ona. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea. EM (ESI(+)) m/z 674 ($M+H^+$).

Ejemplo 243

3-(4-{3-[(1-Acetil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

Se disolvió el producto del Ejemplo 242 en diclorometano la cual se agregó ácido acético en exceso molar. Después de una hora la reacción se concentró par dar el producto de amina secundaria. Después se siguió el procedimiento para el Ejemplo 220, sustituyendo cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metoxi-acetilo. EM (ESI(+)) 616 ($M+H^+$).

265

Ejemplo 244

Éster terc-butílico del ácido 3-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-pirrolidin-1-carboxílico

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 17 utilizando éster terc-butílico del ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico en lugar de tetrahidro-piran-4-ona. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea. EM (ESI(+)) 646 ($M+H^+$).

Ejemplo 245

1-Morfolin-4-il-3-{4-[3-(pirrolidin-3-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 217 sustituyendo el Ejemplo 244 por el Ejemplo 218. EM (ESI(+)) m/z 546 ($M+H^+$).

Ejemplo 246

3-{4-[3-(1-acetil-pirrolidin-3-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-1-morfolin-4-il-propenona

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 22 reemplazando el Ejemplo 245 por el Ejemplo 217 y sustituyendo cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metoxi-acetilo. EM (ESI(+)) m/z 588 ($M+H^+$).

262

Ejemplo 247

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

El procedimiento para el Ejemplo 219 se siguió utilizando ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico en lugar de tiomorfolina. EM (ESI (+)) m/z 585 ($M+H^+$).

Ejemplo 248

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

El procedimiento para el Ejemplo 219 se siguió utilizando ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en lugar de tiomorfolina. EM (ESI (+)) m/z 585 ($M+H^+$).

Ejemplo 249

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico

El procedimiento para el Ejemplo 219 se siguió utilizando ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico en lugar de tiomorfolina. EM (ESI (+)) m/z 599 ($M+H^+$).

267

Ejemplo 250

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico

El procedimiento para el Ejemplo 219 se siguió utilizando ácido pirimidin-5-carboxílico en lugar de tiomorfolina. EM (ESI (+)) m/z 583 ($M+H^+$).

Ejemplo 251

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido pirazin-2-carboxílico

El procedimiento para el Ejemplo 219 se siguió utilizando ácido pirazin-2-carboxílico en lugar de tiomorfolina. EM (ESI (+)) m/z 583 ($M+H^+$).

Ejemplo 252

1,1-Dimetil-3-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-urea

El producto del Ejemplo 4 se disolvió en acetonitrilo mínimo al cual se adicionó trietilamina en exceso y se adicionó una cantidad catalítica de dimetil-piridin-4-il-amina (DMAP). La reacción se calentó a 140°C a este punto se adicionó cloruro de dimetilcarbamoilo en mayor exceso. Después de diez minutos la reacción se enfrió y se concentró. El producto se extrajo a partir de agua con acetato de etilo y se concentraron. El producto crudo se

purificó por CLAR preparativa para producir el producto final. EM (ESI (+)) m/z 584 ($M+H^+$).

Ejemplo 253

Acido 3-(4-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-acrílico

El producto del Ejemplo 217 se disolvió en diclorometano y se adicionó N,N'-diisopropiletilamina (DIEA) en exceso, seguido por adición de dimetilamino-cloruro de acetilo. Después de diez minutos la mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se concentró. EM (ESI (+)) m/z 576 ($M+H^+$).

Ejemplo 254

3-(4-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-piperidin-1-il-propenona

El producto del Ejemplo 253 se sometió al procedimiento para el Ejemplo 219, utilizando piperidina en lugar de tiomorfolina. EM (ESI (+)) m/z 643 ($M+H^+$).

Ejemplo 255

Acido 3-{4-[3-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-acrílico

El producto del Ejemplo 218 se siguió utilizando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo y

Ejemplo 217 como el material de partida. EM (ESI (+)) m/z 533 ($M+H^+$).

Ejemplo 256

1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-3-{4-[3-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-propenona

El producto del Ejemplo 219 se siguió utilizando 1-piperazin-1-il-etanona en lugar de tiomorfolina. EM (ESI (+)) m/z 643 ($M+H^+$).

Ejemplo 257

2,3-bis-trifluorometil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acrilamida de 1-metil-4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometilfenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-4-carbonitrilo

El procedimiento del Ejemplo 263 se siguió utilizando 1-metil-piperidin-4-ona en lugar de tetrahidro-piran-4-ona. EM (ESI (+)) m/z 599 ($M+H^+$).

Ejemplo 258

Amida del ácido 1-metil-4-{3-[4-[3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometilfenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-4-carboxílico

El procedimiento del Ejemplo 264 se siguió utilizando el producto del Ejemplo 261 para producir el producto final. EM (ESI (+)) m/z 617 ($M+H^+$).

Ejemplo 259

Ester etílico del ácido (3-{3-[4-[3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-ureido)-acético

El producto del Ejemplo 4 se hizo reaccionar con éster etílico del ácido isocianato-acético en solvente de acetonitrilo para producir el producto crudo que se purificó por CLAR. EM ESI (+) m/z 606 ($M+H^+$).

Ejemplo 260

{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

El producto del Ejemplo 4 se hizo reaccionar con carbonato de potasio y cloruro de tetrahidro-piran-4-carbonilo (preparado a partir de tetrahidro-piran-4-carboxílico y cloruro de tionilo en tetrahidrofurano) para proporcionar el producto crudo que se purificó por trituración con metanol para producir el producto final. EM ESI (+) m/z 589 ($M+H^+$).

Ejemplo 261

3-(4-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-etilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bistrifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

El producto del Ejemplo 4 se hizo reaccionar con 2-bromo-1-(3-fluoro-fenil)-etanona en solvente dioxano a

108°C por 3 h para proporcionar el producto que se purificó por cromatografía instantánea para producir el producto final. EM ESI (+) m/z 613 ($M+H^+$).

Ejemplo 262

3-(4-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bistrifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

El producto del Ejemplo 261 se hizo reaccionar con $NaBH_4$ en THF para proporcionar el producto final que se purificó por CLAR. EM ESI (+) m/z 615 ($M+H^+$).

Ejemplo 263

4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-tetrahidro-pira-4-carbonitrilo

El producto del Ejemplo 4 se hizo reaccionar con tetrahidro-piran-4-ona y cianuro de potasio en ácido acético a temperatura ambiente por 1 h para proporcionar el producto final, purificado por trituración en MeOH. EM ESI (+) m/z 586 ($M+H^+$).

Ejemplo 264

Amida del ácido 4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-tetrahidro-piran-4-carboxílico

El producto del Ejemplo 263 se hizo reaccionar con ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente por

24 h, seguido por neutralización con hidróxido de amonio, y se purificó por trituración usando MeOH para proporcionar el producto final. EM ESI (+) m/z 604 ($M+H^+$).

Ejemplo 265

2,3-dihidroxi-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil-fenil}-propionamida

El cloruro ácido de 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico se preparó a partir de sal potásica de ácido 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carboxílico y cloruro de oxalilo (2M en diclorometano), seguido por reacción con el producto del ejemplo 4 usando carbonato de potasio. La reacción subsiguiente con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente proporcionó el producto que se purificó por CLAR para proporcionar el producto final. EM ESI (+) m/z 565 ($M+H^+$).

Ejemplo 266

3-hidroxi-N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil-propionamida

El cloruro de 3-hidroxi-propionilo se preparó a partir de ácido 3-hidroxi-propionico usando cloruro de oxalilo (2M en CH_2Cl_2) y se hizo reaccionar con el producto del ejemplo 4 usando carbonato de potasio para proporcionar el producto final después de la purificación por CLAR. EM ESI (+) m/z 549 ($M+H^+$).

269

Ejemplo 267

3-(4-{3-[1-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

El procedimiento del ejemplo 172 se siguió utilizando sal potásica del ácido 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-caborxílico para proporcionar el producto final. EM ESI (+) m/z 648 ($M+H^+$).

Ejemplo 268

N-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-1-oxi-isonicotinamida

El producto del ejemplo 95 se hizo reaccionar con ácido m-cloroperbenzoico en dioxano a temperatura ambiente por 24 h para proporcionar el producto final después de la purificación por CLAR. EM ESI (+) m/z 598 ($M+H^+$).

Ejemplo 269

3-(4-{3-[1-(3-hidroxi-propionil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

El procedimiento del ejemplo 172 se siguió utilizando cloruro de 3-hidroxi-propionilo como el cloruro de acilo (preparado a partir de ácido 3-hidroxipropionico y cloruro de oxalilo) para proporcionar el producto final. EM ESI (+) m/z 632 ($M+H^+$).

274

270

Ejemplo 270

3-(4-{3-[1-(2-hidroxi-acetil)-piperidin-4-ilamino]-fenilsulfanil}-2,3-bis-trifluorometil-fenil)-1-morfolin-4-il-propenona

El procedimiento del ejemplo 172 se siguió utilizando cloruro de hidroxiacetilo como el cloruro de acilo (preparado a partir de ácido hidroxiacético y cloruro de oxalilo) para proporcionar el producto final. EM ESI (+) m/z 618 ($M+H^+$).

Ejemplo 271

Éster isopropílico del ácido (4-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propienil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}piperidin-1-il)-acético

El procedimiento del ejemplo 172 se siguió utilizando éster isopropílico del ácido bromo-acético para proporcionar el producto final. EM ESI (+) m/z 660 ($M+H^+$).

Ejemplo 272

Éster terc-butílico del ácido (4-{3-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxo-propienil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-piperidin-1-il)-acético

El procedimiento del ejemplo 172 se siguió utilizando éster terc-butílico del ácido bromo-acético para proporcionar el producto final. EM ESI (+) m/z 674 ($M+H^+$).

275

271

Ejemplo 273

6-{3-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenilamino}-1H-pirimidin-2,4-diona

El producto del Ejemplo 4 se trató con 6-clorouracilo y se calentó por un periodo de 5 minutos, para proporcionar un producto crudo que se sometió a purificación CLAR para dar el producto final. EM(ESI(+) m/z 587 ($M+H^+$).

Ejemplo 274

N-{2-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-2-piperidin-1-il-acetamida

3-[4-(2-Amino-fenilsulfanil)-2,3-bis-trifluorometil-fenil]-1-morfolin-4-il-propenona, un intermediario producido en el Ejemplo 194 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 193, utilizando piperidina en lugar de metil amina para proporcionar el producto final después de la purificación CLAR. EM (ESI(+) m/z 602 ($M+H^+$).

Ejemplo 275

(2-{4-[3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona

El producto del Ejemplo 18 se trató con una

276

272

solución de yoduro de trimetilsulfoxonio en DMSO en la presencia de NaH. El producto crudo se sometió a purificación CLAR para dar el producto final.

Ejemplo 276

(2-{4-[2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bis-trifluorometil-fenil}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona

El producto del Ejemplo 194 se trató con una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio en DMSO en la presencia de NaH. El producto crudo se sometió a purificación CLAR para dar el producto final.

Ejemplo 277

(1-Metil-piperidin-4-il)-{3-[4-(2-morfolin-4-il-piperidin-4-il)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amina

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 278, utilizando 3-bencentiol en lugar de 2-amino-bencentiol para proporcionar el producto final.

Ejemplo 278

(1-Metil-piperidin-4-il)-{2-[4-(2-morfolin-4-il-piperidin-4-il)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amina

A. [2-(4-Yodo-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina

Los procedimientos de los Ejemplos 3, 4 y 18 son

277

como siguen, utilizando 4-yodo-2,3-bis-trifluorometil-fenol (preparado de conformidad con el procedimiento descrito en Zhu et al., Organic Letters 2:3345-3348 (200)) en lugar del producto del Ejemplo 2, para proporcionar el producto final.

B. {2-[4-(2-Cloro-piridin-4-il)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 278A se trató con ácido 4-piridinborónico (1 eq.) en DMF en la presencia de una cantidad catalítica de Pd(0). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía instantánea. El producto después se trató con MCPBA en cloruro de metileno, seguido por el tratamiento con $POCl_3$ para proporcionar el producto final, el cual se purificó por cromatografía instantánea.

C. (1-Metil-piperidin-4-il)-{2-[4-(morfolin-4-il-piridin-4-il)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amina

El producto del Ejemplo 278B se calentó en DMF en la presencia de una base, tal como hidróxido de sodio y morfolina, para proporcionar el producto final después de la purificación con CLAR.

274

Ejemplo 279

(1-Metil-piperidin-4-il)-{3-[4-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amina

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 280, utilizando [3-(4-yodo-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina en lugar de [2-(4-yodo-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina para proporcionar el producto final.

Ejemplo 280

(1-Metil-piperidin-4-il)-{2-[4-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amina

A. {2-[4-(6-Yodo-pirimidin-4-il)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina

El producto del Ejemplo 278A en THF se trató consecutivamente con butil litio, cloruro de zinc, trifenil fosfina y una cantidad catalítica de catalizador de paladio, seguido por la adición de 4,6-diyodo-pirimidina. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía instantánea para proporciona el producto final.

279

275

B. (1-Metil-piperidin-4-il)-{2-[4-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-2,3-bis-trifluorometil-fenilsulfanil]-fenil}-amina

El producto del Ejemplo 280A se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 278C para proporcionar el producto final después de la purificación CLAR.

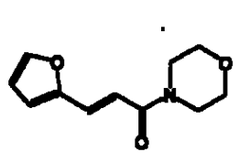
Ejemplo 281

1-Morfolin-4-il-3-{4-[3-(piperidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-2,3-bisl-trifluorometil-fenil}-propenona

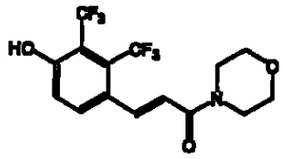
El producto del Ejemplo 215 se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 217 para proporcionar el producto final después de la purificación CLAR. EM ESI(+) m/z 560 ($M+H^+$).

280

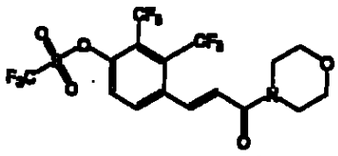
La estructura del compuesto producto obtenido en cada ejemplo se proporciona abajo



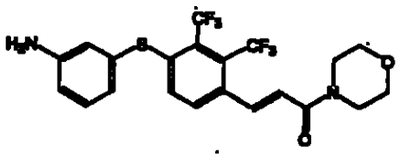
Ejemplo 1



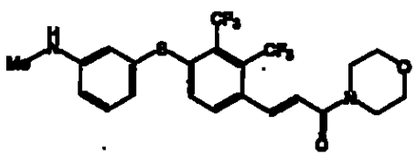
Ejemplo 2



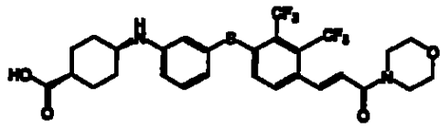
Ejemplo 3



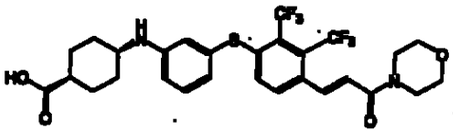
Ejemplo 4



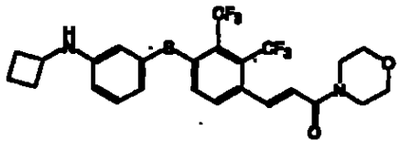
Ejemplo 5



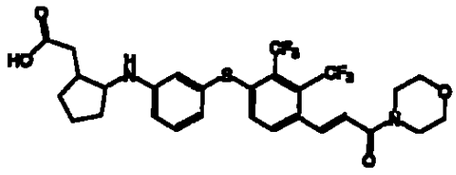
Ejemplo 6



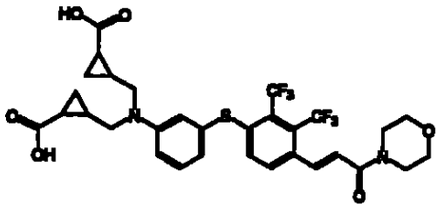
Ejemplo 7



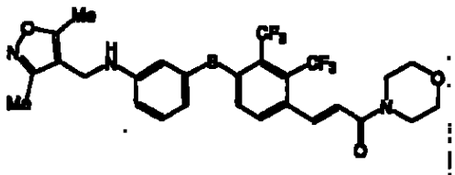
Ejemplo 8



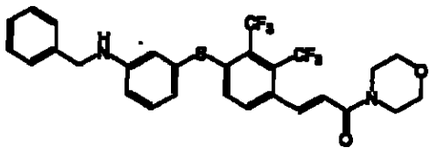
Ejemplo 9



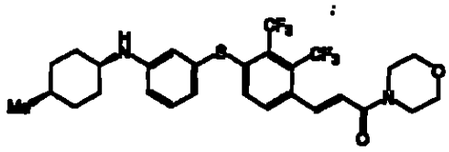
Ejemplo 10



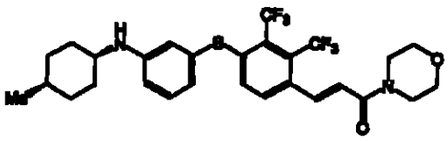
Ejemplo 11



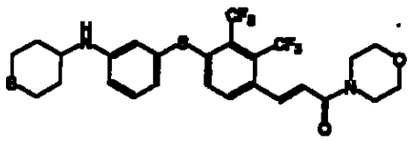
Ejemplo 12



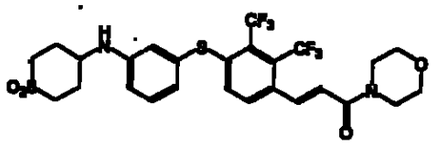
Ejemplo 13



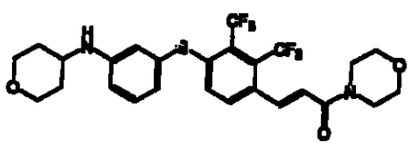
Ejemplo 14



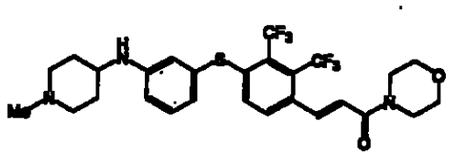
Ejemplo 15



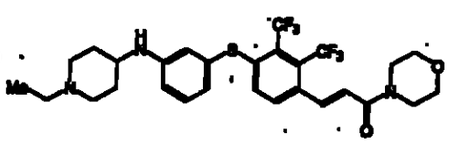
Ejemplo 16



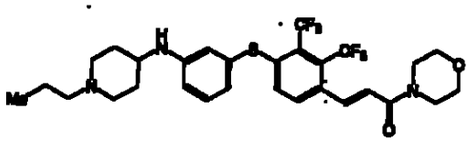
Ejemplo 17



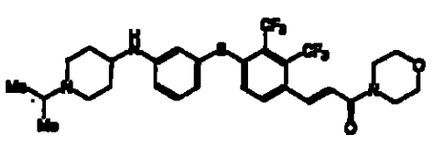
Ejemplo 18



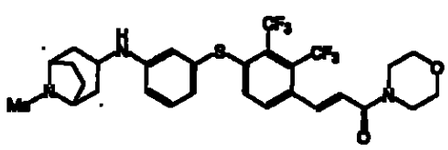
Ejemplo 19



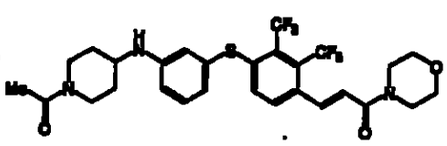
Ejemplo 20



Ejemplo 21

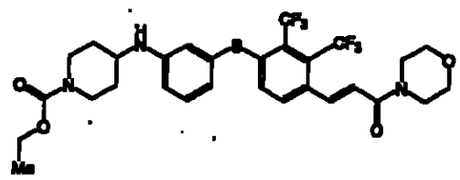


Ejemplo 22

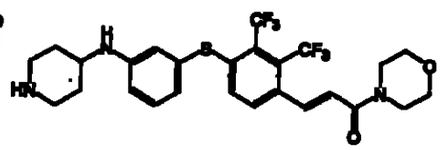


Ejemplo 23

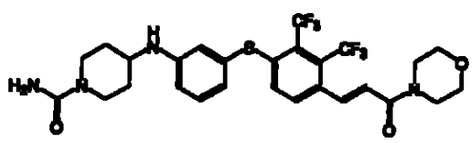
278



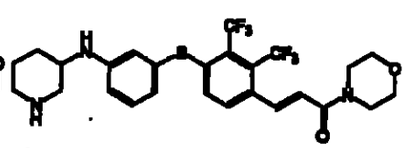
Ejemplo 24



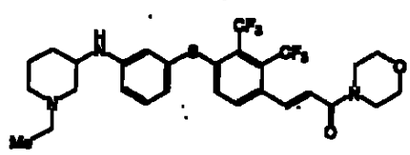
Ejemplo 25



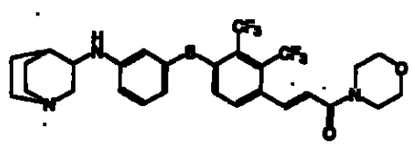
Ejemplo 26



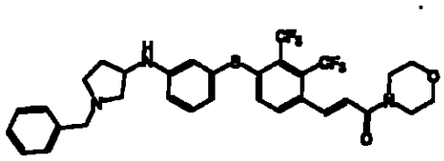
Ejemplo 27



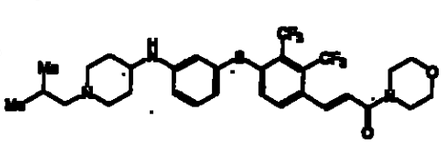
Ejemplo 28



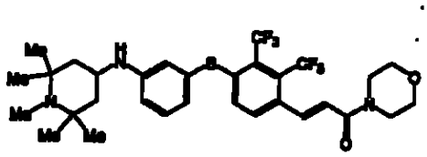
Ejemplo 29



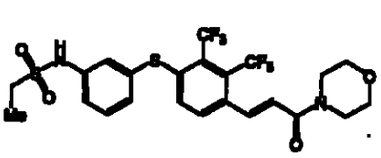
Ejemplo 30



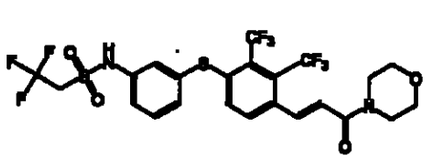
Ejemplo 31



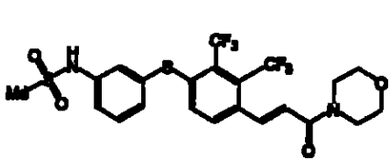
Ejemplo 32



Ejemplo 33

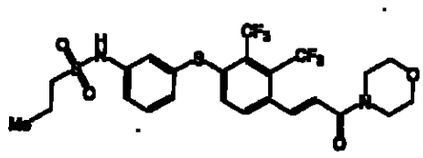


Ejemplo 34

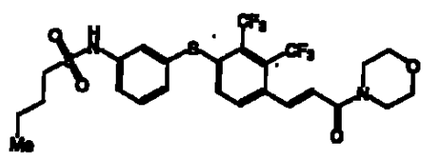


Ejemplo 35

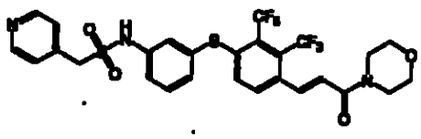
279



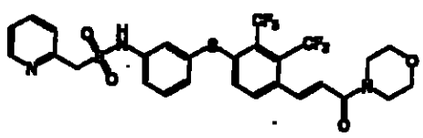
Ejemplo 36



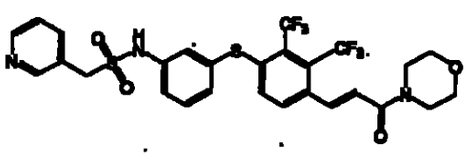
Ejemplo 37



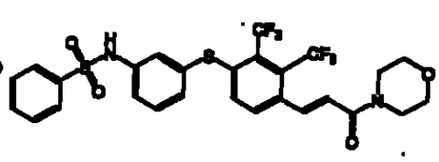
Ejemplo 38



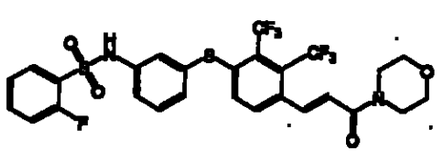
Ejemplo 39



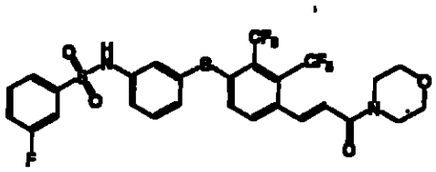
Ejemplo 40



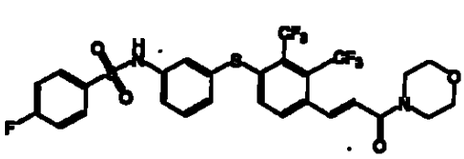
Ejemplo 41



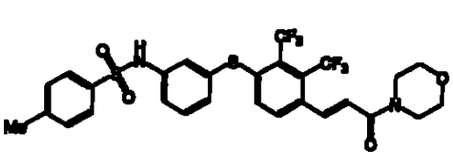
Ejemplo 42



Ejemplo 43

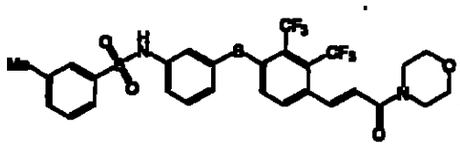


Ejemplo 44

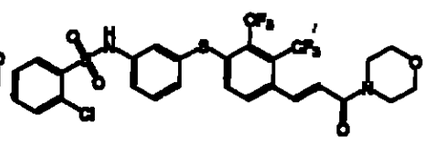


Ejemplo 45

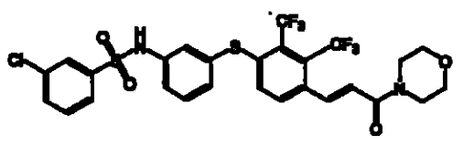
284



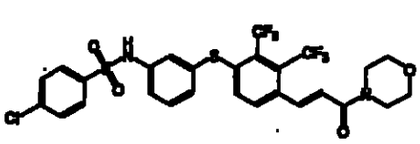
Ejemplo 46



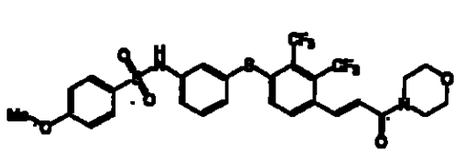
Ejemplo 47



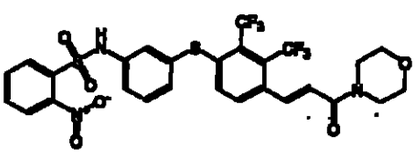
Ejemplo 48



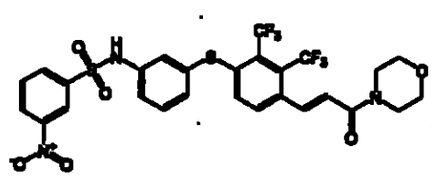
Ejemplo 49



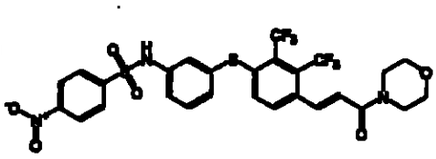
Ejemplo 50



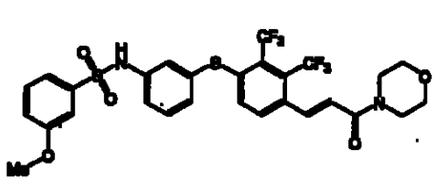
Ejemplo 51



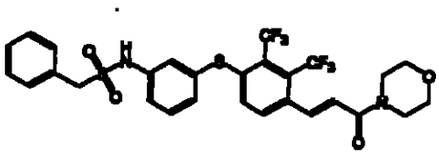
Ejemplo 52



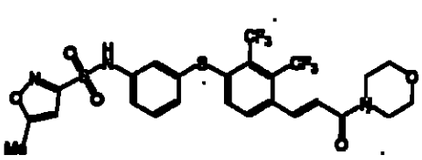
Ejemplo 53



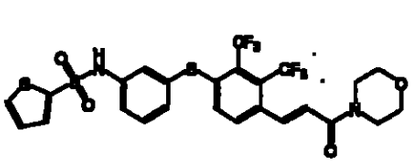
Ejemplo 54



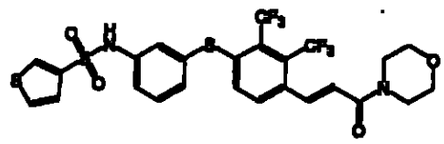
Ejemplo 55



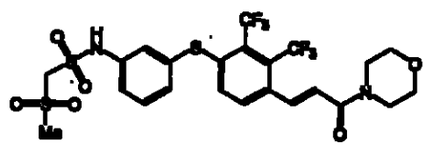
Ejemplo 56



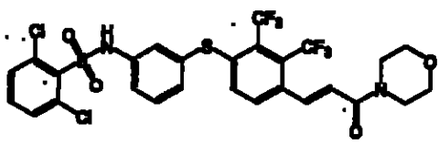
Ejemplo 57



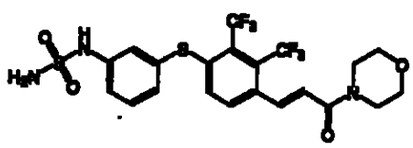
Ejemplo 58



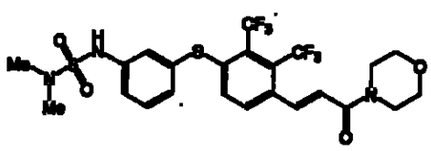
Ejemplo 59



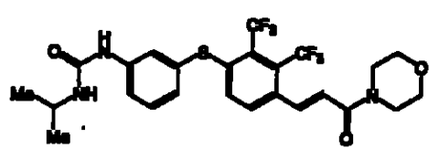
Ejemplo 60



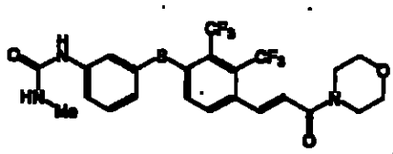
Ejemplo 61



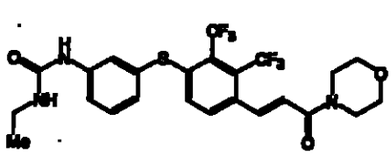
Ejemplo 62



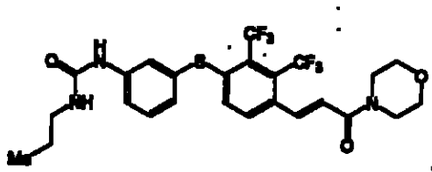
Ejemplo 63



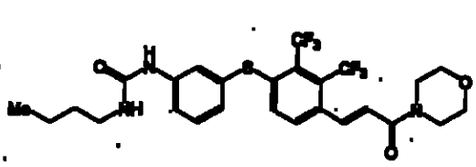
Ejemplo 64



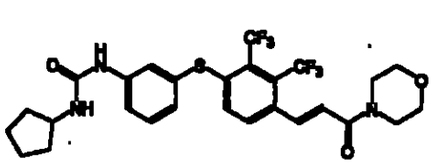
Ejemplo 65



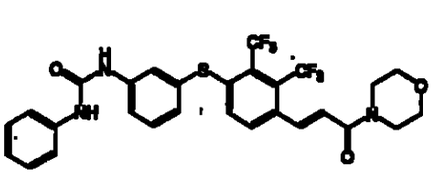
Ejemplo 66



Ejemplo 67

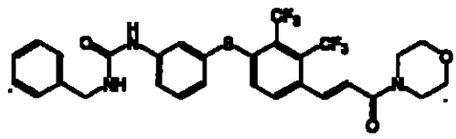


Ejemplo 68

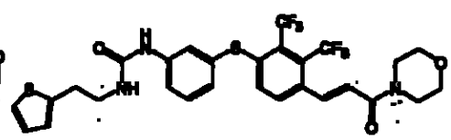


Ejemplo 69

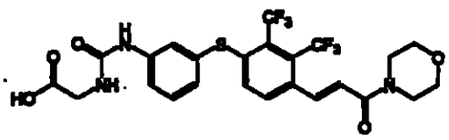
282



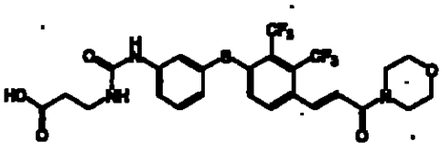
Ejemplo 70



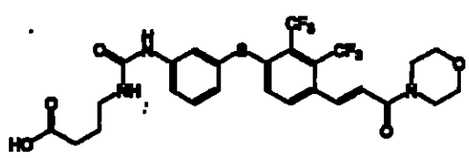
Ejemplo 71



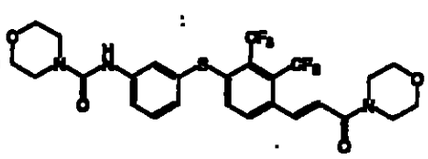
Ejemplo 72



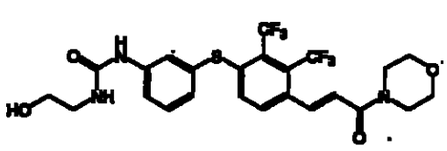
Ejemplo 73



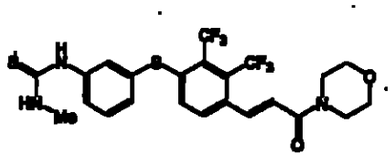
Ejemplo 74



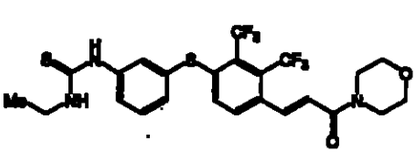
Ejemplo 75



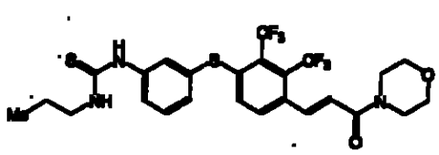
Ejemplo 76



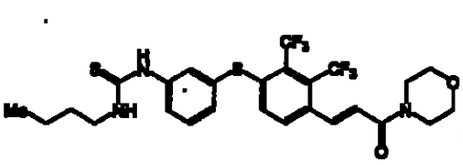
Ejemplo 77



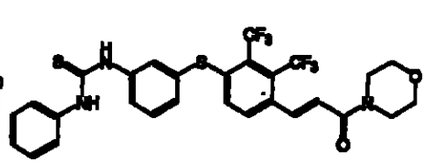
Ejemplo 78



Ejemplo 79



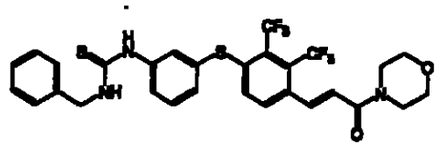
Ejemplo 80



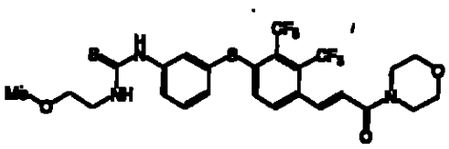
Ejemplo 81

287

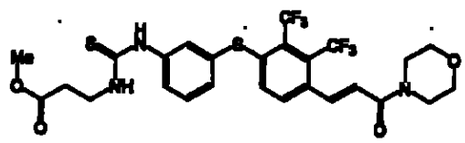
283



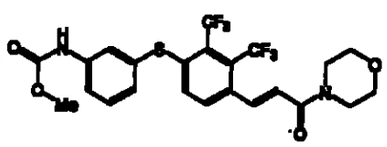
Ejemplo 82



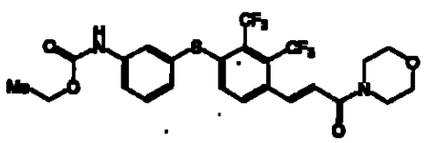
Ejemplo 83



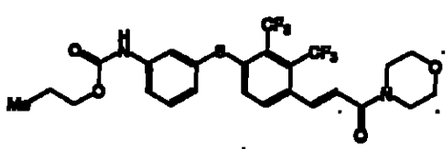
Ejemplo 84



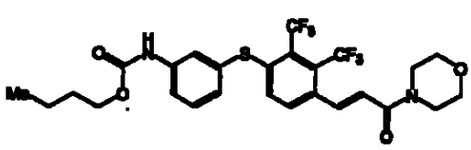
Ejemplo 85



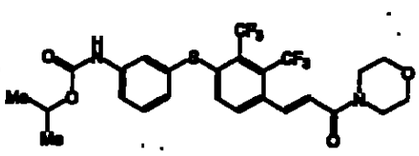
Ejemplo 86



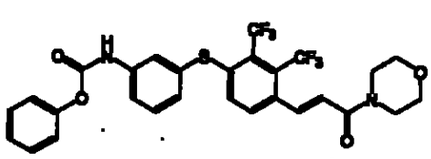
Ejemplo 87



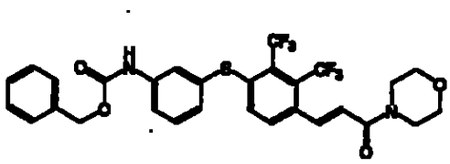
Ejemplo 88



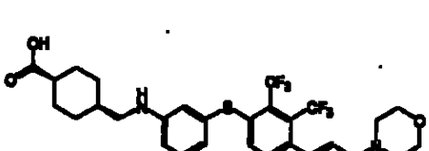
Ejemplo 89



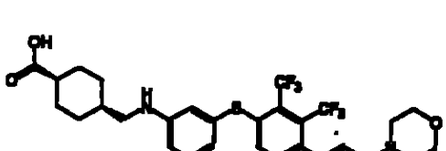
Ejemplo 90



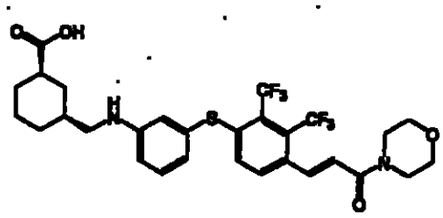
Ejemplo 91



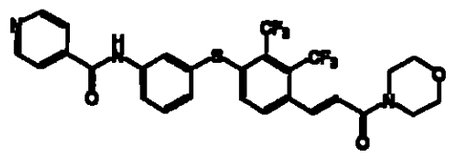
Ejemplo 92



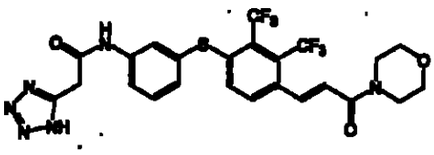
Ejemplo 93



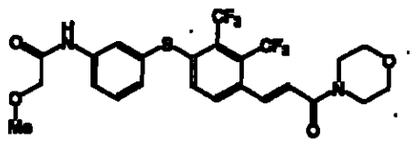
Ejemplo 94



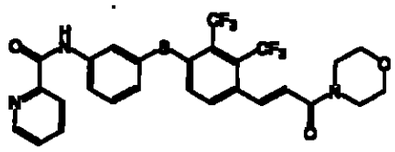
Ejemplo 95



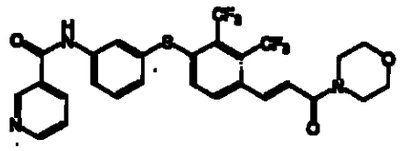
Ejemplo 96



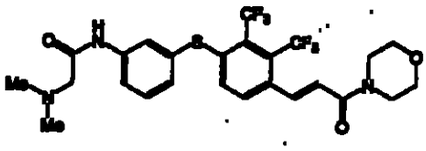
Ejemplo 97



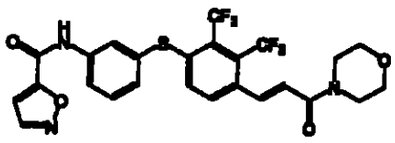
Ejemplo 98



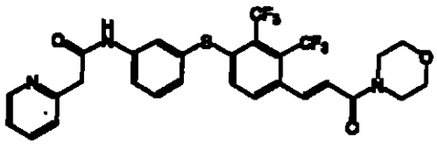
Ejemplo 99



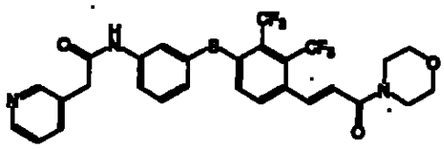
Ejemplo 100



Ejemplo 101

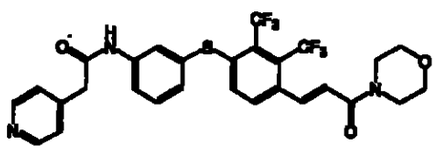


Ejemplo 102

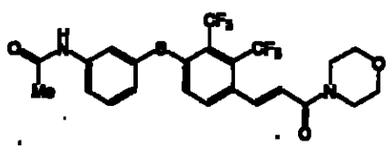


Ejemplo 103

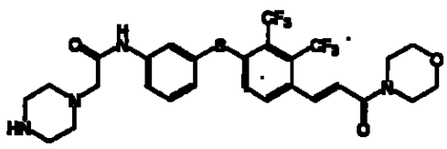
285



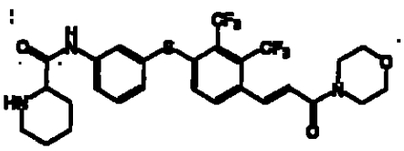
Ejemplo 104



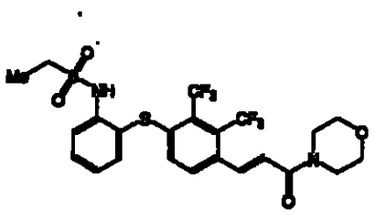
Ejemplo 105



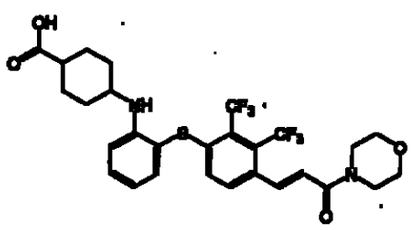
Ejemplo 106



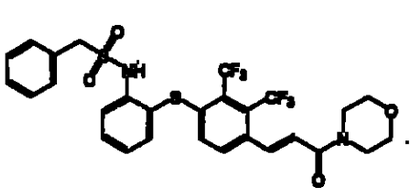
Ejemplo 107



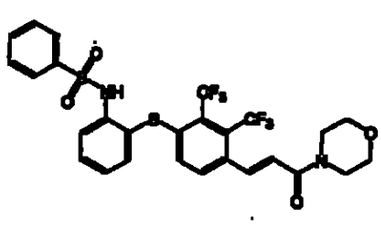
Ejemplo 108



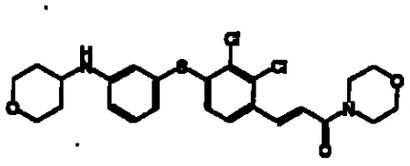
Ejemplo 109



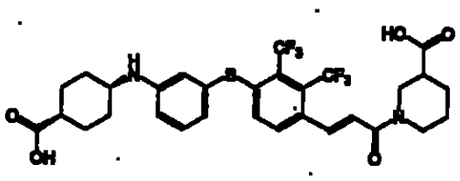
Ejemplo 110



Ejemplo 111

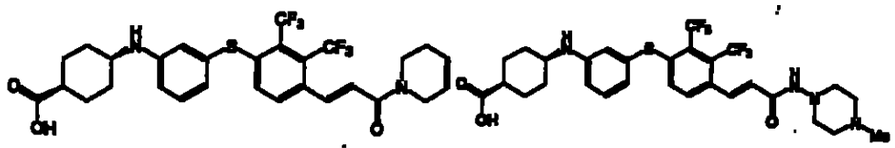


Ejemplo 112



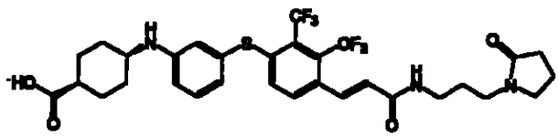
Ejemplo 113

290

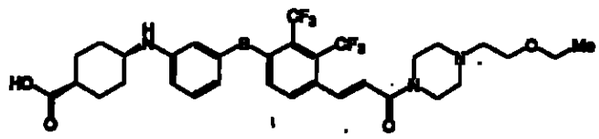


Ejemplo 114

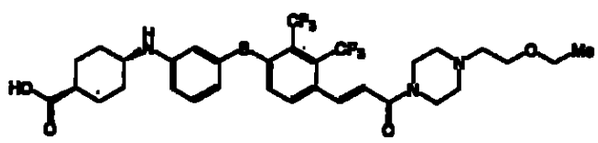
Ejemplo 115



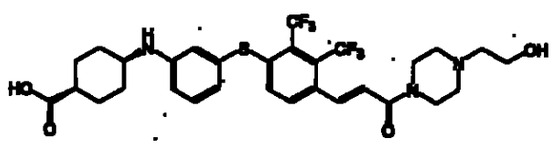
Ejemplo 116



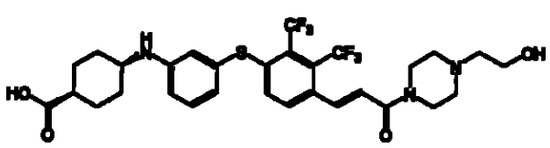
Ejemplo 117



Ejemplo 118

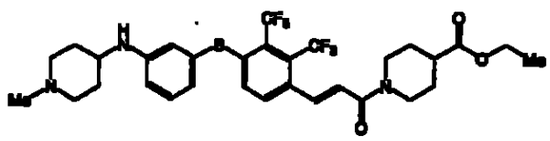


Ejemplo 119

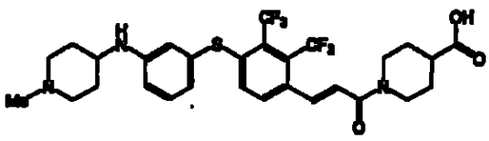


Ejemplo 120

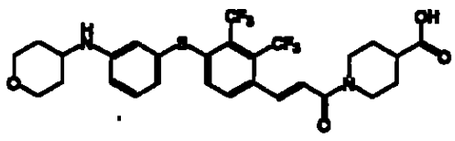
287



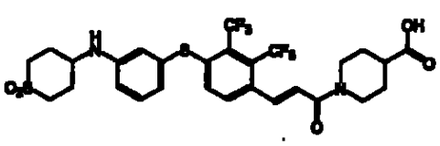
Ejemplo 121



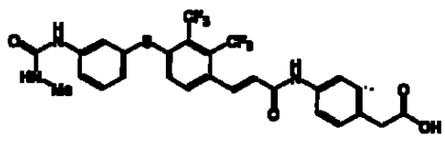
Ejemplo 122



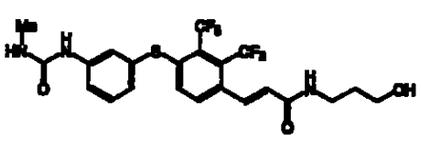
Ejemplo 123



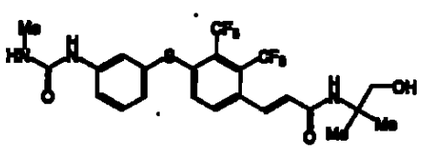
Ejemplo 124



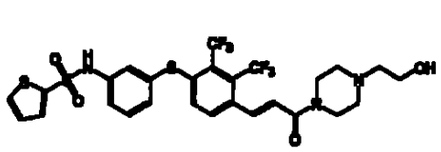
Ejemplo 125



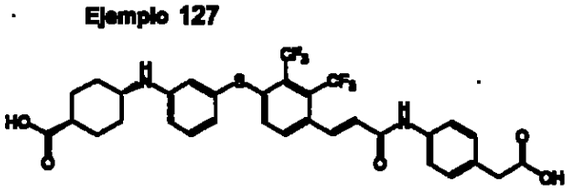
Ejemplo 126



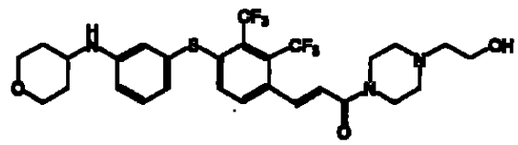
Ejemplo 127



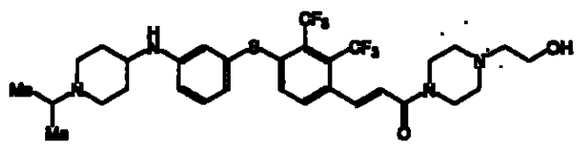
Ejemplo 128



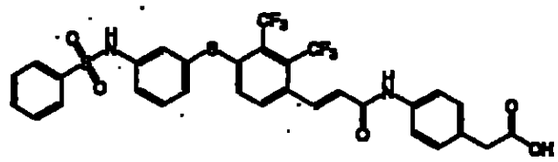
Ejemplo 129



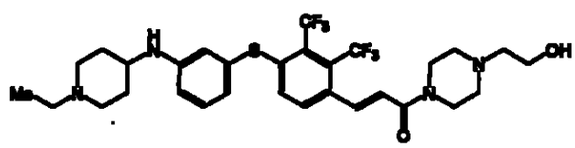
Ejemplo 130



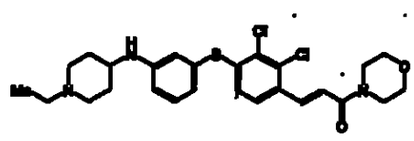
Ejemplo 131



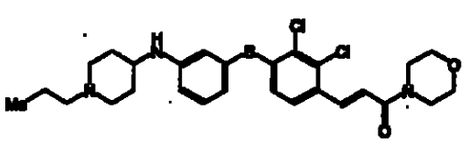
Ejemplo 132



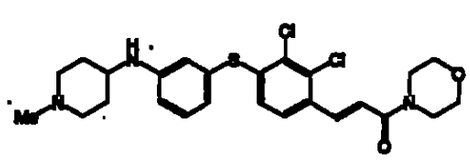
Ejemplo 133



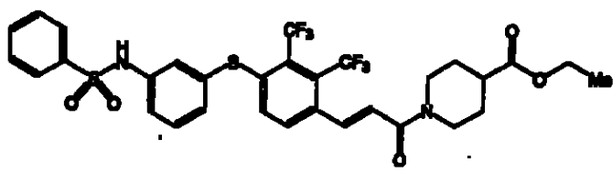
Ejemplo 134



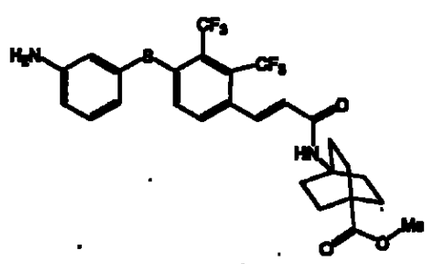
Ejemplo 135



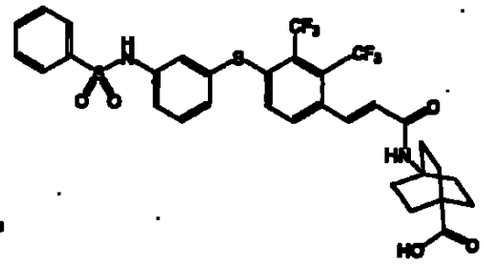
Ejemplo 136



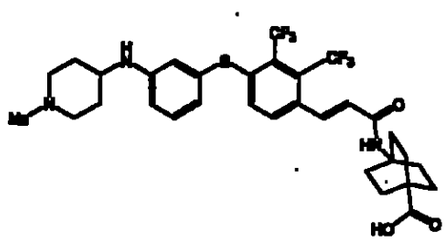
Ejemplo 137



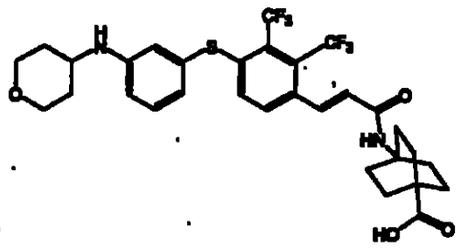
Ejemplo 138



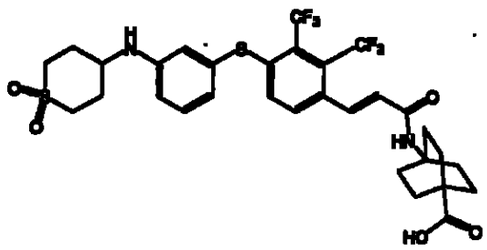
Ejemplo 139



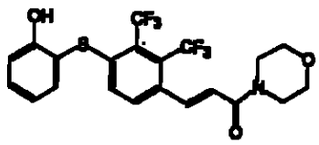
Ejemplo 140



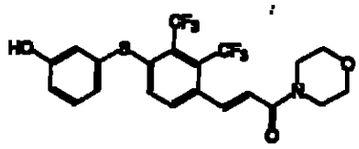
Ejemplo 141



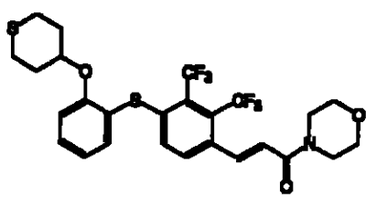
Ejemplo 142



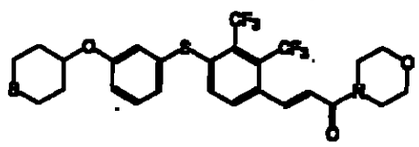
Ejemplo 143



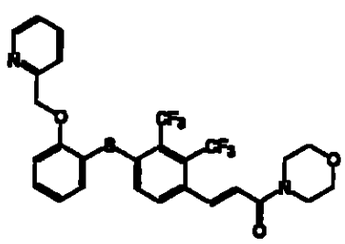
Ejemplo 144



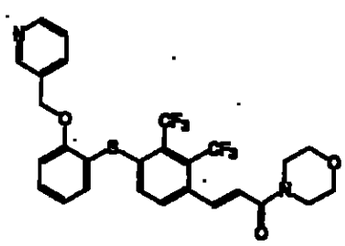
Ejemplo 145



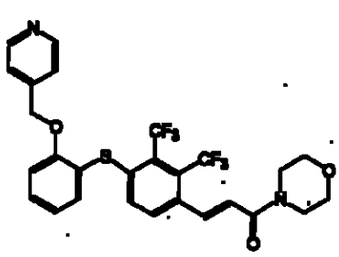
Ejemplo 146



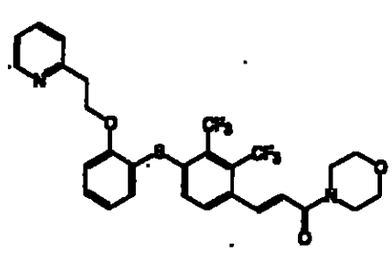
Ejemplo 147



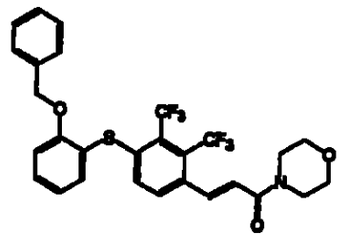
Ejemplo 148



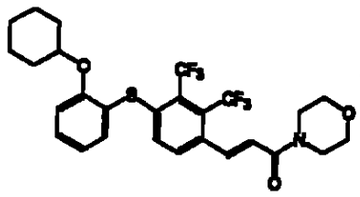
Ejemplo 149



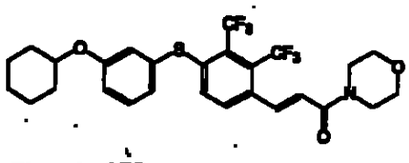
Ejemplo 150



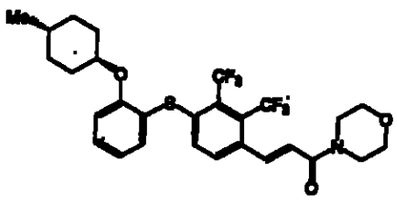
Ejemplo 151



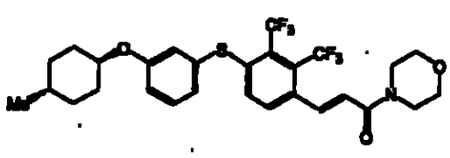
Ejemplo 152



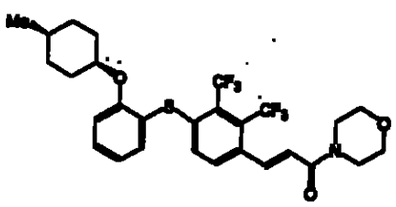
Ejemplo 153



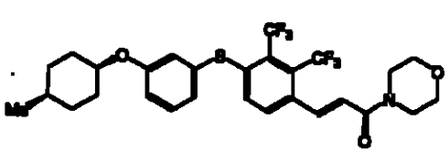
Ejemplo 154



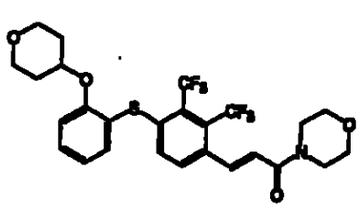
Ejemplo 155



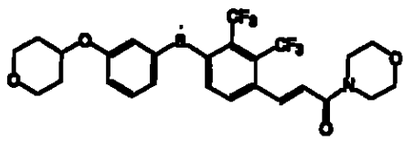
Ejemplo 156



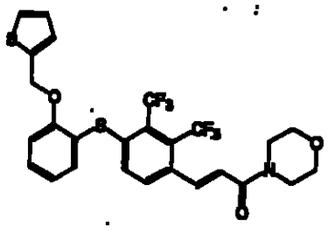
Ejemplo 157



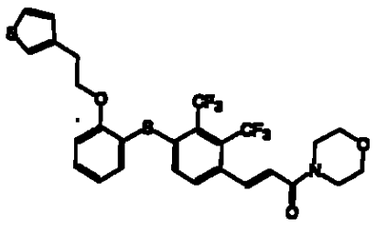
Ejemplo 158



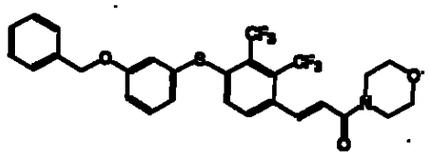
Ejemplo 159



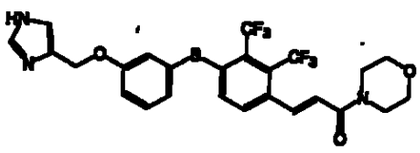
Ejemplo 160



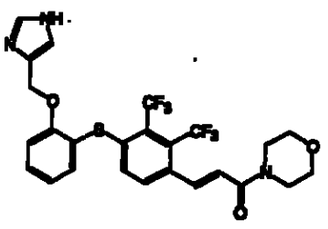
Ejemplo 161



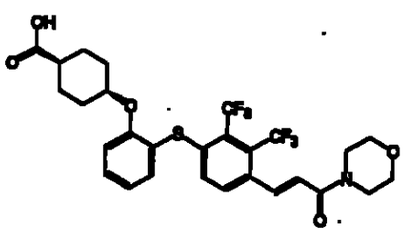
Ejemplo 162



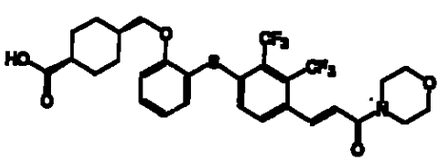
Ejemplo 163



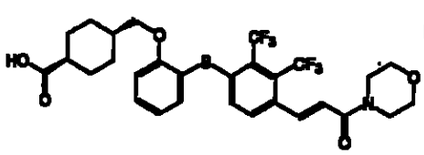
Ejemplo 164



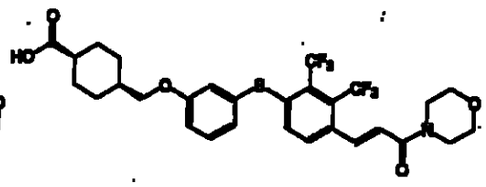
Ejemplo 165



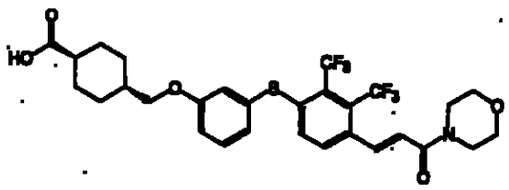
Ejemplo 166



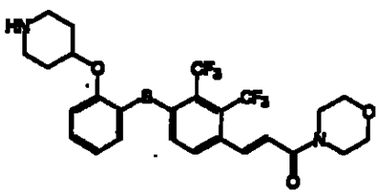
Ejemplo 167



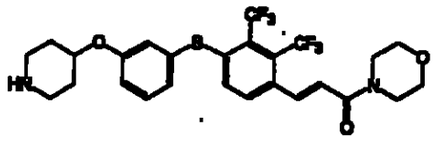
Ejemplo 168



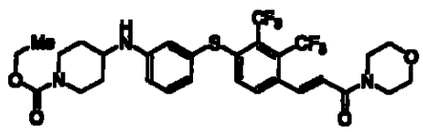
Ejemplo 169



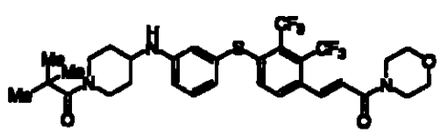
Ejemplo 170



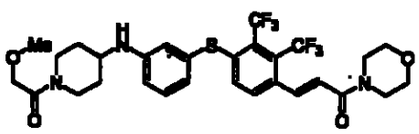
Ejemplo 171



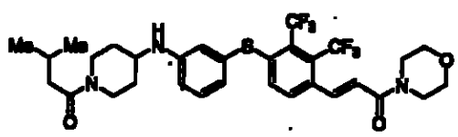
Ejemplo 172



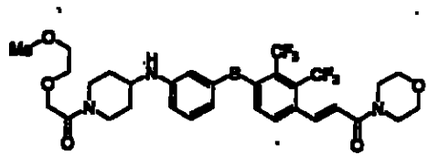
Ejemplo 173



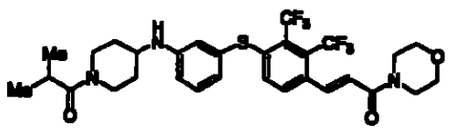
Ejemplo 174



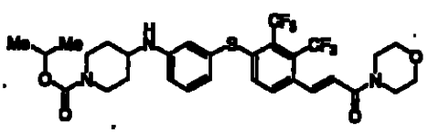
Ejemplo 175



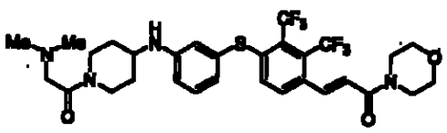
Ejemplo 176



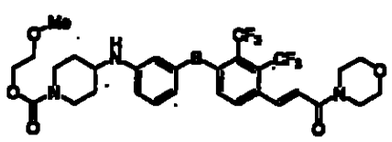
Ejemplo 177



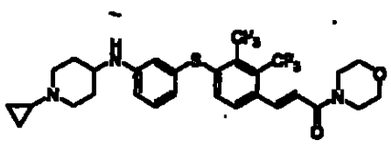
Ejemplo 178



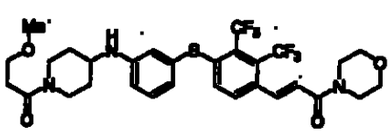
Ejemplo 179



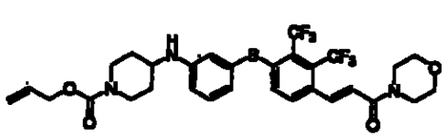
Ejemplo 180



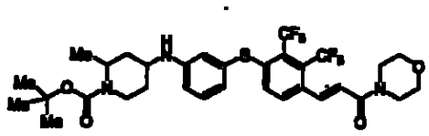
Ejemplo 181



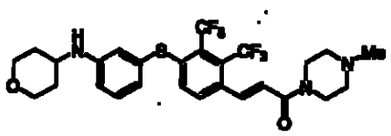
Ejemplo 182



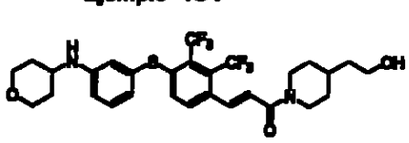
Ejemplo 183



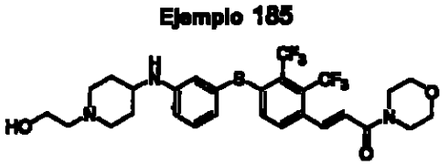
Ejemplo 184



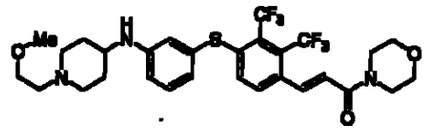
Ejemplo 185



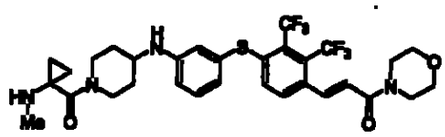
Ejemplo 186



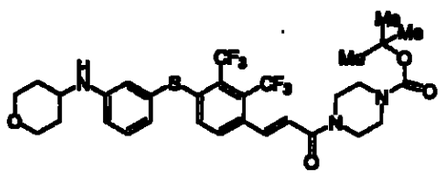
Ejemplo 187



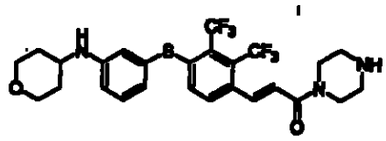
Ejemplo 188



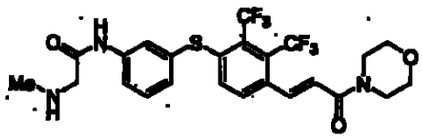
Ejemplo 189



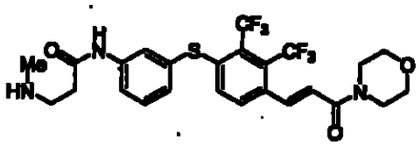
Ejemplo 190



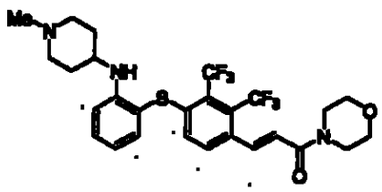
Ejemplo 191



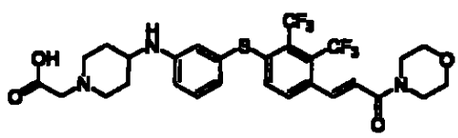
Ejemplo 192



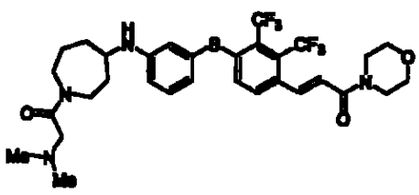
Ejemplo 193



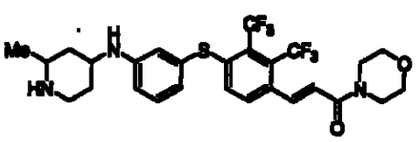
Ejemplo 194



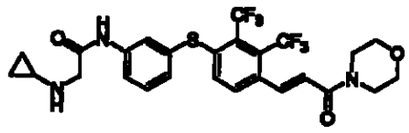
Ejemplo 195



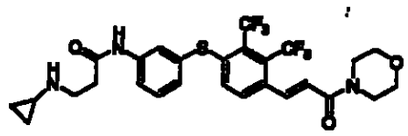
Ejemplo 196



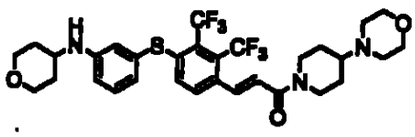
Ejemplo 197



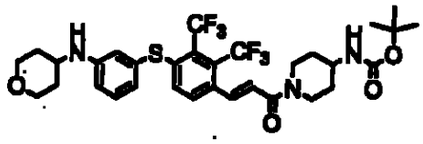
Ejemplo 198



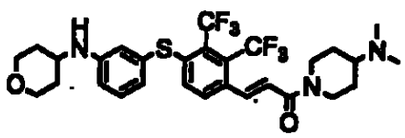
Ejemplo 199



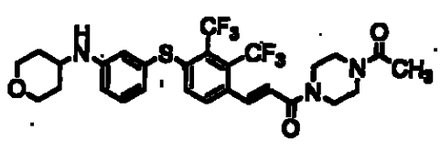
Ejemplo 200



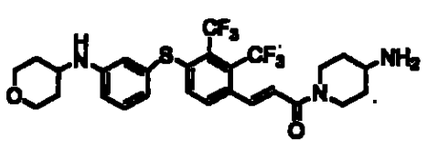
Ejemplo 201



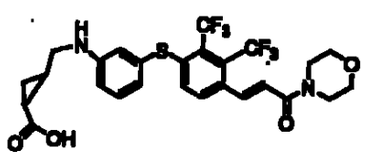
Ejemplo 202



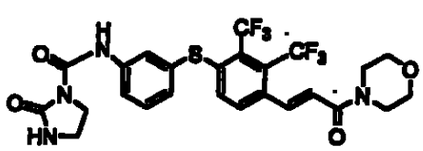
Ejemplo 203



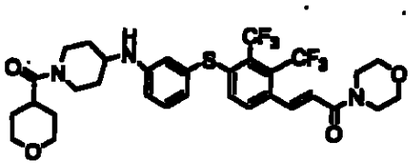
Ejemplo 204



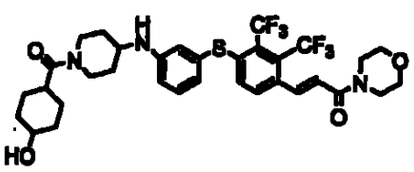
Ejemplo 205



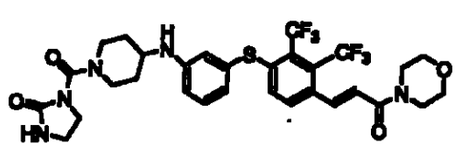
Ejemplo 206



Ejemplo 207

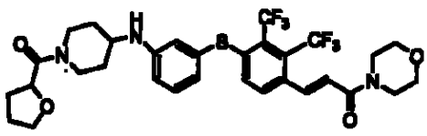


Ejemplo 208

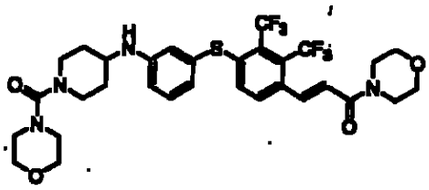


Ejemplo 209

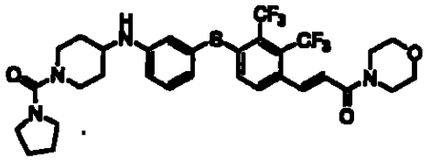
297



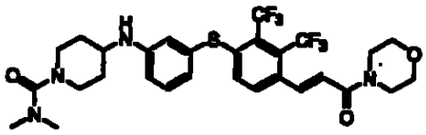
Ejemplo 210



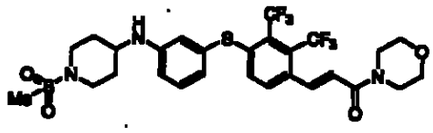
Ejemplo 211



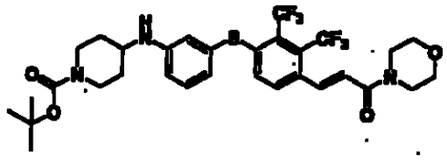
Ejemplo 212



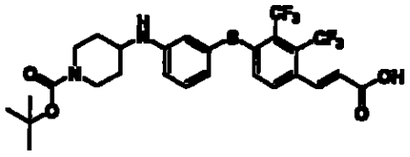
Ejemplo 213



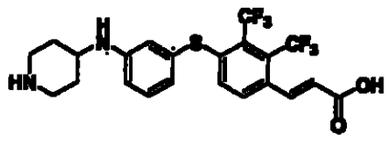
Ejemplo 214



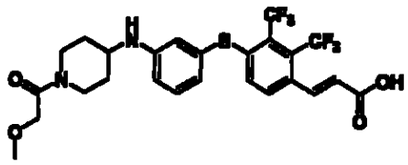
Ejemplo 215



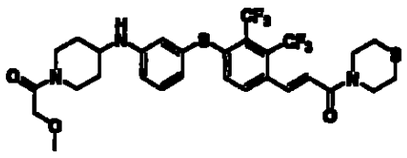
Ejemplo 216



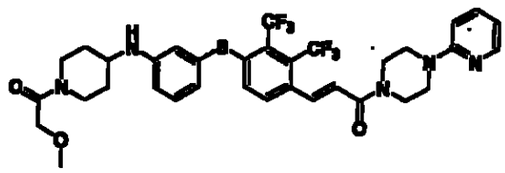
Ejemplo 217



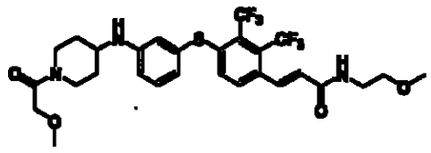
Ejemplo 218



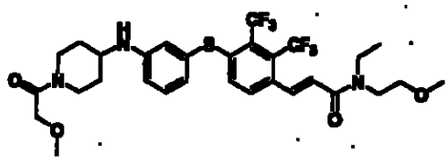
Ejemplo 219



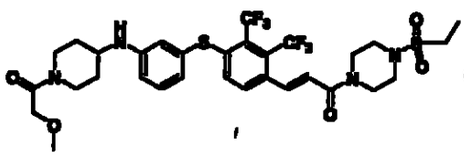
Ejemplo 220



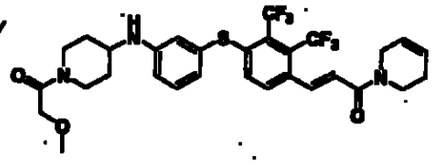
Ejemplo 221



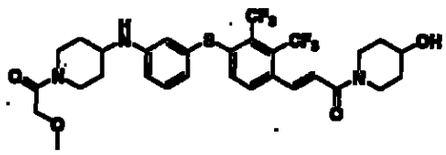
Ejemplo 222



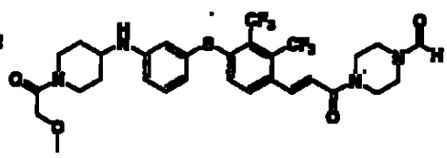
Ejemplo 223



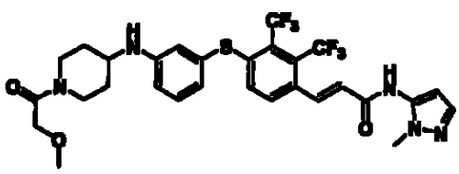
Ejemplo 224



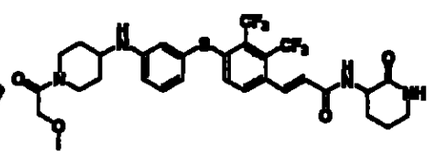
Ejemplo 225



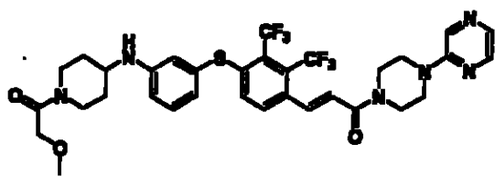
Ejemplo 226



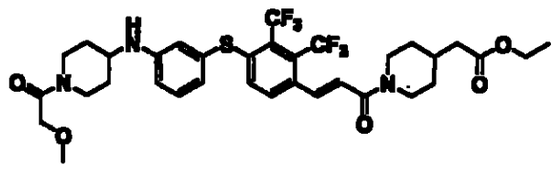
Ejemplo 227



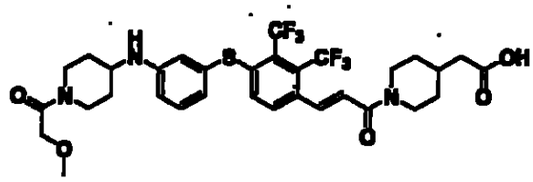
Ejemplo 228



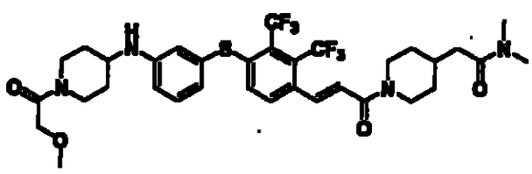
Ejemplo 229



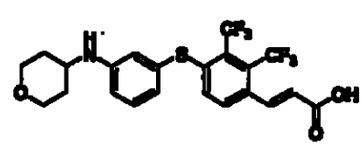
Ejemplo 230



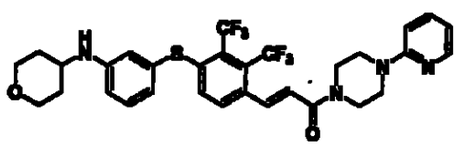
Ejemplo 231



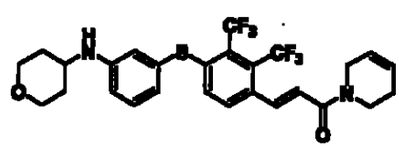
Ejemplo 232



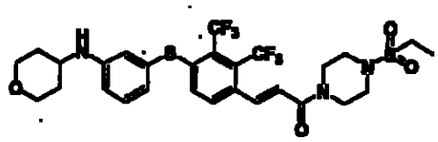
Ejemplo 233



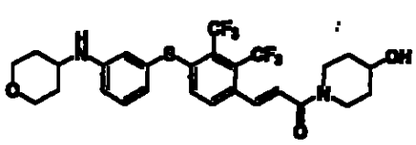
Ejemplo 234



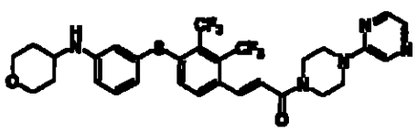
Ejemplo 235



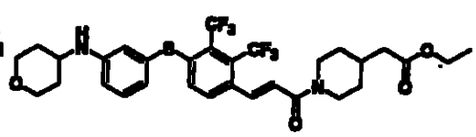
Ejemplo 236



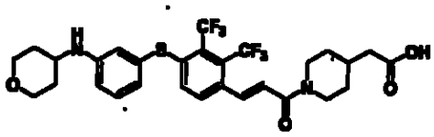
Ejemplo 237



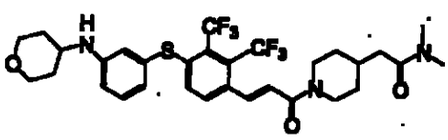
Ejemplo 238



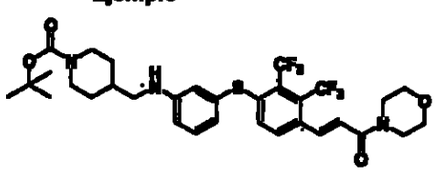
Ejemplo 239



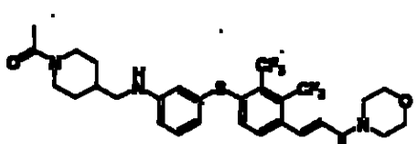
Ejemplo 240



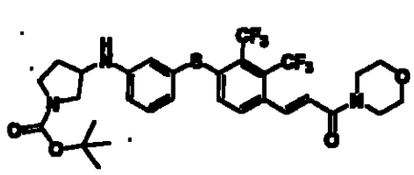
Ejemplo 241



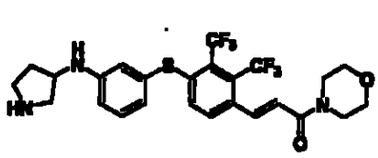
Ejemplo 242



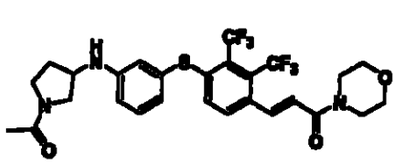
Ejemplo 243



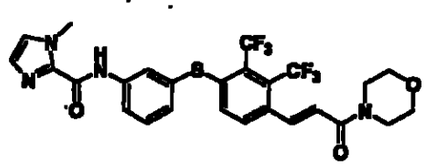
Ejemplo 244



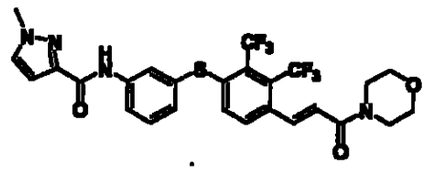
Ejemplo 245



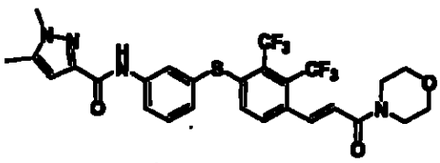
Ejemplo 246



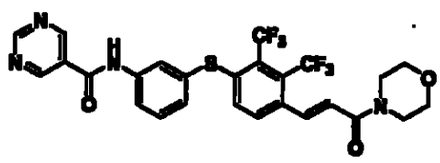
Ejemplo 247



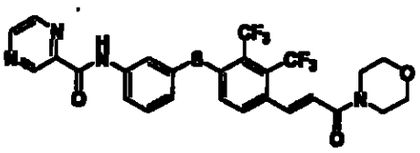
Ejemplo 248



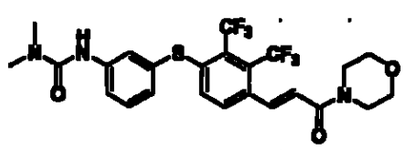
Ejemplo 249



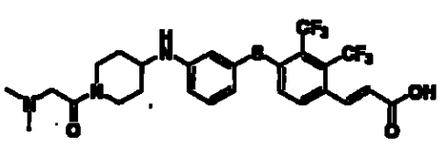
Ejemplo 250



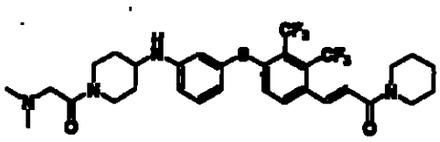
Ejemplo 251



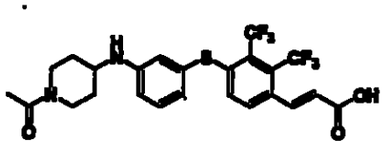
Ejemplo 252



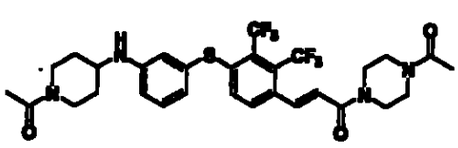
Ejemplo 253



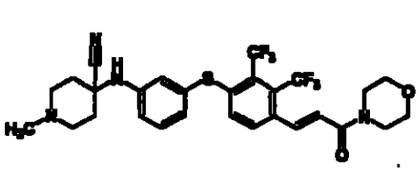
Ejemplo 254



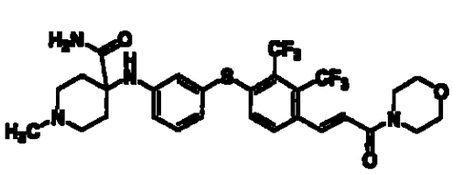
Ejemplo 255



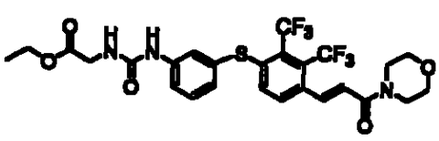
Ejemplo 256



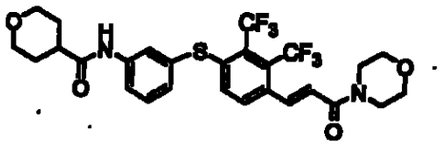
Ejemplo 257



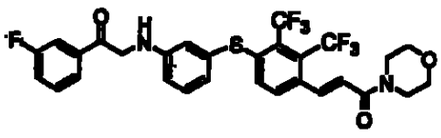
Ejemplo 258



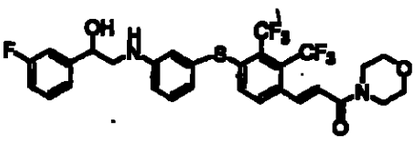
Ejemplo 259



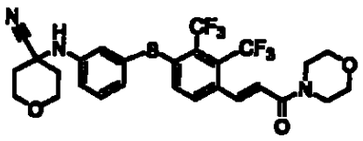
Ejemplo 260



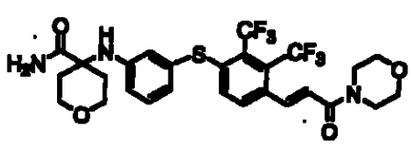
Ejemplo 261



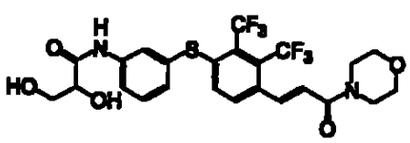
Ejemplo 262



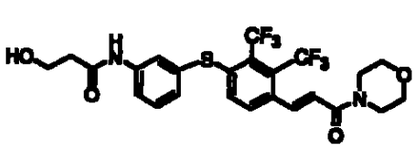
Ejemplo 263



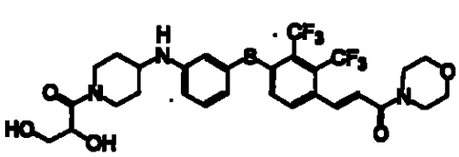
Ejemplo 264



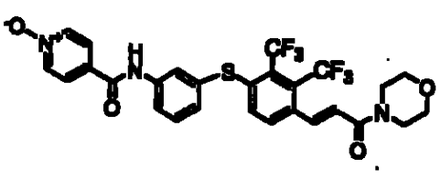
Ejemplo 265



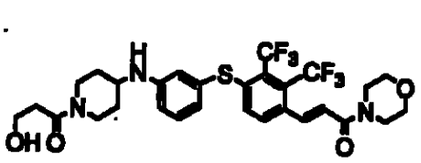
Ejemplo 265



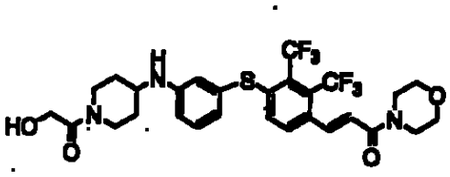
Ejemplo 267



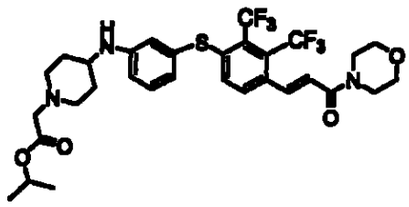
Ejemplo 268



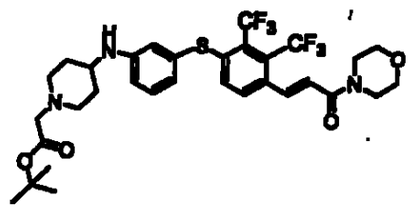
Ejemplo 269



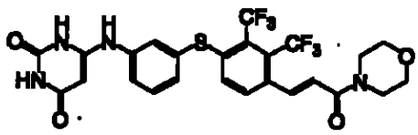
Ejemplo 270



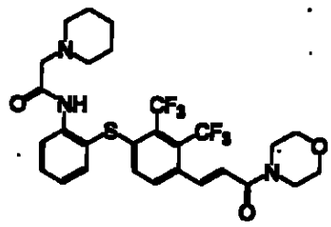
Ejemplo 271



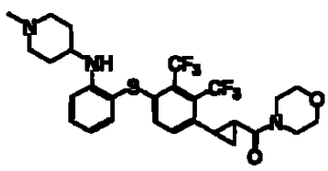
Ejemplo 272



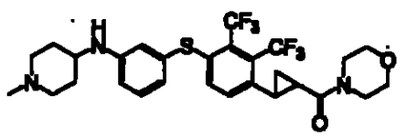
Ejemplo 273



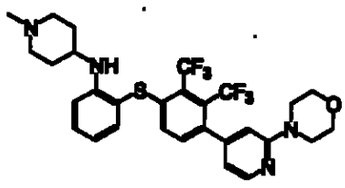
Ejemplo 274



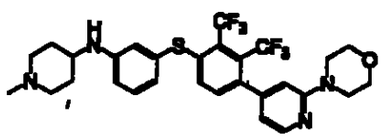
Ejemplo 275



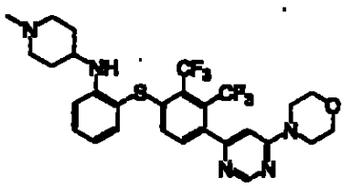
Ejemplo 276



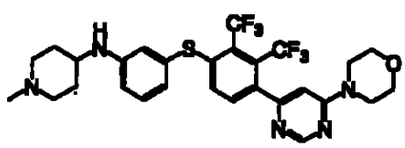
Ejemplo 277



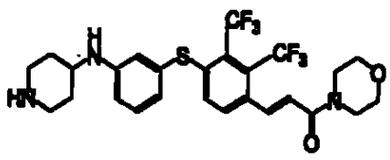
Ejemplo 278



Ejemplo 279



Ejemplo 280



Ejemplo 281

Otra modalidad de la invención será aparente por aquellos expertos en la técnica a partir de la consideración de las especificaciones y práctica de la invención descrita en este documento. Se pretende que la especificación y ejemplos se consideren como únicamente ejemplares, con un alcance y espíritu verdadero de la invención siendo indicada por las siguientes reivindicaciones.

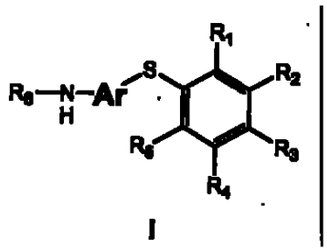
305

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiéndose descrito la presente se considera como novedad, y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

caracterizado porque R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo,

310

306

en donde R_6 se selecciona de aldehído, alcanoilo, alquenilo, alquenoxi, alcoxi, alquinilo, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, carboxi, ciano, éster, éter, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, perfluoroalquilo, alquilo sustituido, carboxialquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilalquilo sustituido, sulfonilo y sulfonato,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de:

A: cinamidas seleccionadas de *cis*-cinamida y *trans*-cinamida definidos como:



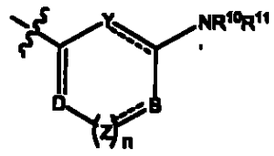
"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo;

B. sustituyentes de fórmula IV:

311

307



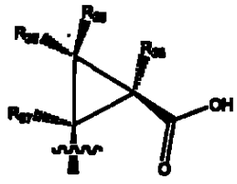
IV

en donde D, B, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$, y $-NR^{34}-$;

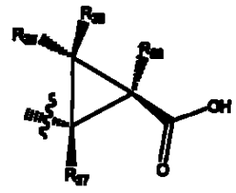
n es un número entero de cero a tres; y

R^{31}, R^{32}, R^{33}, y R^{34} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, y carboxialquilo; y

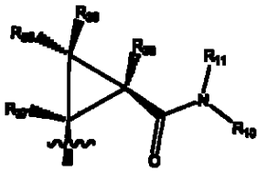
C. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida definidos como



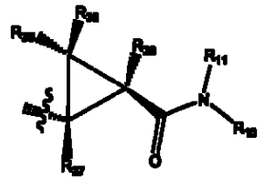
"ácido cis-ciclopropanoico"



"ácido trans-ciclopropanoico"



"cis-ciclopropanamida"

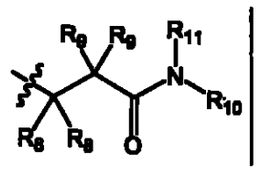


"trans-ciclopropanamida"

308

en donde R_{35}, R_{36}, R_{37} y R_{38} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, y dialquilaminocarbonilalquilo;

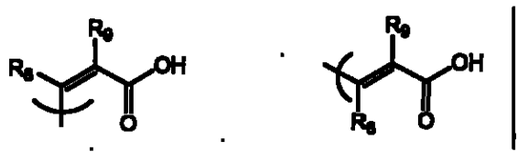
D. sustituyentes de fórmula VI:



Fórmula VI

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente; y

E. ácidos cinámicos de fórmula VII:



"ácido *cis*-cinámico" "ácido *trans*-cinámico"

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente;

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo,

313

hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido a al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, tio y otros grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

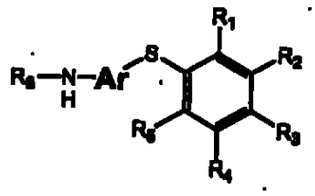
en donde R_1 y R_2 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a

310

7 elementos, cuando R_3 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo, como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos cuando R_1 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo como se define anteriormente,

con la condición de que R_6 no sea alquilo no sustituido, cicloalquilo saturado no sustituido, carboxialquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original o heterociclilalquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original.

2. Un compuesto de fórmula:



I

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

caracterizado porque R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo,

315

alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

en donde R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de:

A: cinamidas seleccionadas de *cis*-cinamida y *trans*-cinamida definidos como:



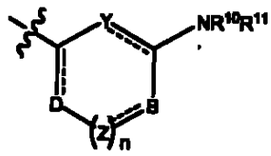
"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados

312

independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo;

B. sustituyentes de fórmula IV:



IV

en donde D, B, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$, y $-NR^{34}-$;

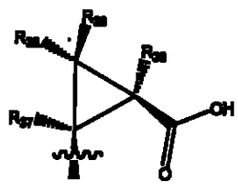
n es un número entero de cero a tres; y

R^{31}, R^{32}, R^{33}, y R^{34} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, y carboxialquilo; y

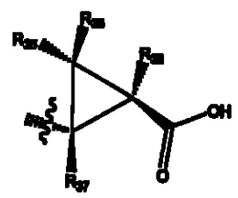
C. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida definidos como

317

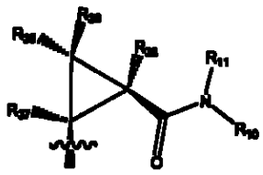
313



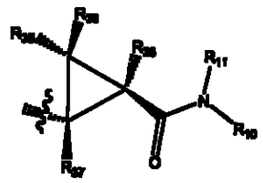
"ácido cis-ciclopropanoico"



"ácido trans-ciclopropanoico"



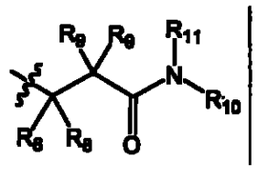
"cis-ciclopropanamida"



"trans-ciclopropanamida"

en donde R_{35}, R_{36}, R_{37} y R_{38} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, y dialquilaminocarbonilalquilo;

D. sustituyentes de fórmula VI:



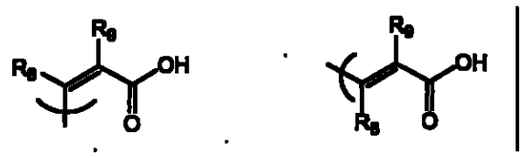
Fórmula VI

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente; y

318

314

E. ácidos cinámicos de fórmula VII:



"ácido *cis*-cinámico" "ácido *trans*-cinámico"

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente;

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido a al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y

319

315

heterociclilcarbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo, y

en donde R_1 y R_2 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, cuando R_3 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos cuando R_1 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo como se define anteriormente,

con la condición de que

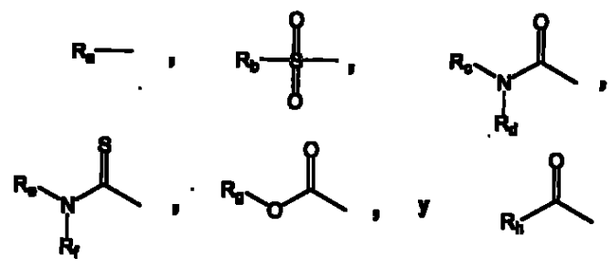
(i) cuando R_6 es hidrógeno, entonces R_{10} ó R_{11} es un cicloalquilo; y

320

316

(ii) R_6 no es alquilo no sustituido, cicloalquilo saturado no sustituido, carboxialquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original, o heterociclilalquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original.

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque R_6 se selecciona:



en donde:

R_a se selecciona de alquenilo, alquinilo, arilo, amino, carboxi, ciano, éter, heterociclilo, cetona, nitro, alquilo sustituido, con al menos un sustituyente seleccionado de alquiltio, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo y tiol, y cicloalquilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, alquiltio, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio,

321

317

carboxi, carboxialquilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo y tiol;

R_b se selecciona de alquilo, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, amido, arilo, cicloalquilo, carboxialquilo, ciano, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi y cetona;

R_c, R_d, R_e y R_f son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, amido, arilo, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, cetona, nitro y heterociclilo, o R_c y R_d, o R_e y R_f se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 12 elementos sustituido o no sustituido, o un anillo heterociclilo de 3 a 12 elementos sustituido o no sustituido, el cual comprende uno o más átomos seleccionados de N, O y S,

en donde el anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido comprende al menos, un sustituyente seleccionado de alquilo, alquiltio, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, sulfonato, sulfonilo y tiol;

R_g se selecciona de hidrógeno, alquilo,

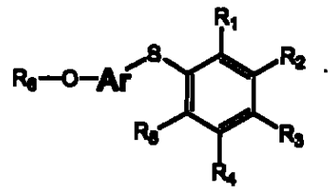
322

318

alcanoilo, aldehído, alquenilo, alcoxi, alquinilo, amido, amino, arilo, arilcarbonilo, carboxi, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, éster, éter, heterociclilo, heterociclilcarbonilo y cetona; y

R_h se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquiltio, alquenilo, alquinilo, alcanoilo, aldehído, alcoxi, arilo, arilcarbonilo, ariltio, amido, carboxi, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

4. Un compuesto de fórmula III:



III

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

caracterizado porque R_1, R_2, R_3, R_4, y R_5 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de

323

arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo,

en donde R_6 se selecciona de alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, un grupo que contiene carbonilo, seleccionado de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo; carboxi, ciano, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, perfluoroalquilo, alquilo sustituido, carboxialquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilalquilo, sulfonilo, sulfonato, y grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol;

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de:

A: cinamidas seleccionadas de *cis*-cinamida y *trans*-cinamida definidos como:



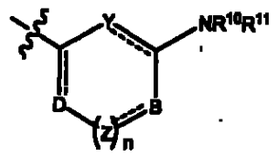
"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, y grupos que contienen carbonilo,

320

seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo;

B. sustituyentes de fórmula IV:



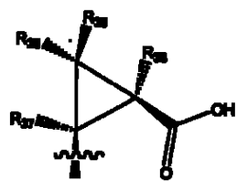
IV

en donde D, B, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$, y $-NR^{34}-$;

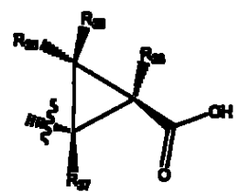
n es un número entero de cero a tres; y

R^{31}, R^{32}, R^{33}, y R^{34} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, y carboxialquilo; y

C. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida definidos como

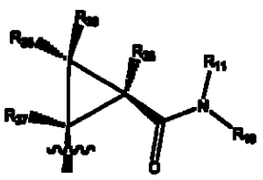


"ácido cis-ciclopropanoico"

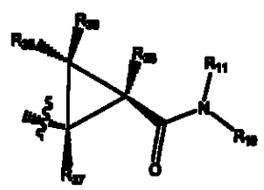


"ácido trans-ciclopropanoico"

325



"cis-ciclopropanamida"

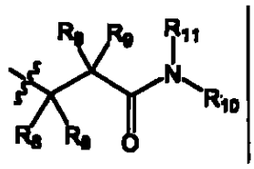


"trans-ciclopropanamida"

en donde R_{35}, y R_{36}, son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, y carboxialquilo, y

en donde R_{37} y R_{36} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, y dialquilaminocarbonilalquilo;

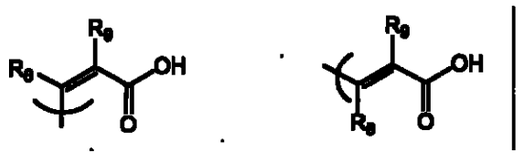
D. sustituyentes de fórmula VI:



Fórmula VI

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente; y

E. ácidos cinámicos de fórmula VII:



322

"ácido *cis*-cinámico" "ácido *trans*-cinámico"

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente;

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido en al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo,

327

alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

en donde R_1 y R_2 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, en donde R_3 se selecciona de sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo, como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos cuando R_1 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo como se define anteriormente,

con la condición de cuando R_6 es cicloalquilo sustituido, el sustituyente no es un grupo carboxi.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_6 se selecciona de alquiltio, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariltio, arilcarbonilo, ariloxi, carboxi, cicloalquilcarbonilo,

éter, éster, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, perfluoroalquilo, alquilo sustituido, carboxialquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilalquilo sustituido, sulfonilo, sulfonato, y tiol.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque R_6 se selecciona de alcanoilo, alcanoilalquilo, amino, amido, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, carboxicicloalquiloalquilo, cicloalquilocarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, y sulfonilo.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un alcanoilo que comprende un grupo alquilo unido a un grupo carbonilo, en donde el grupo alquilo es sustituido o no sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquiltio, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un grupo alcanoilo que comprende un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alcoxi, alquilo, amino, y heterociclilo.

325

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un alcanoilo que es sustituido con al menos un grupo seleccionado de amino e hidroxi.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un cicloalquilo substituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, alquiltio, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio, carboxi, carboxialquilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un cicloalquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, carboxi, y carboxialquilo.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un heterociclilo que es no sustituido o sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, alquiltio, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, arilcarbonilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilocarbonilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

330

326

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un heterociclilo substituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, alcanoilo, amida, arilcarbonilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilocarbonilo, éster, heterociclilcarbonilo, sulfonilo, y oxo.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un heterociclilo sustituido con un alquilo que es sustituido con al menos un grupo seleccionado de arilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, carboxi, e hidroxi.

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un heterociclilo substituido con al menos un grupo seleccionado de alcanoilo y éster, caracterizado porque el carbonilo del alcanoilo y éster, está unido a un sustituyente seleccionado de alquenoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, e hidroxialquilo.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un alquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquiltio, aldehído, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariltio, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo,

331

hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un alquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de amido, amino, arilo, arilcarbonilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, y heterociclilo.

18. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un alquilo sustituido con un heterociclilo que es sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, alcanoilo, y alcoxicarbonilo.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un alquilo sustituido con un arilo que es sustituido con un grupo hidroxi.

20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un amido sustituido con al menos un grupo seleccionado de hidrógeno, alquiltio, alcanoilo, alquenilo, alcoxi, alquilo, alquinilo, amido, amino, arilo, ariltio, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un amido sustituido con al menos un grupo seleccionado de

alquilo, alcanoilo, arilo, arilalquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, e hidroxialquilo.

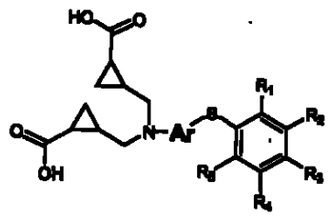
22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un tioamido.

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un amido sustituido con un alcanoilo que es sustituido con un grupo alcoxi.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 se selecciona de alcanoilo, alcoxicarbonilo, alcoxialquilocarbonilo, arilalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquilocarbonilo, éster, heterociclilcarbonilo, heterociclilalquilocarbonilo, hidroxialquilocarbonilo, y tiocarbonilo.

25. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque R_6 es un sulfonilo sustituido con al menos un grupo seleccionado de alquilo, amino, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, y sulfonilalquilo.

26. Un compuesto de fórmula V:



V

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 se selecciona de

A. cinamidas seleccionadas de *cis*-cinamida y *trans*-cinamida definido como

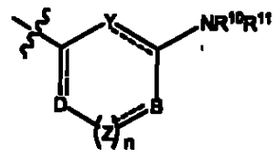


"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

330

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, tio y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo;

B. sustituyentes de fórmula IV:



IV

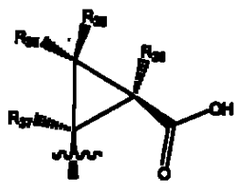
en donde D, B, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$, y $-NR^{34}-$;

n es un número entero de cero a tres; y

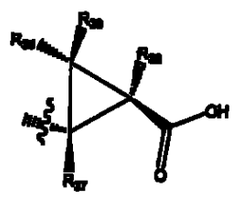
R^{31}, R^{32}, R^{33}, y R^{34} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, y carboxialquilo; y

C. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida definidos como

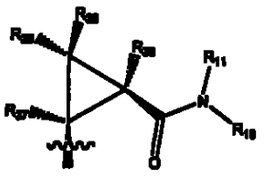
335



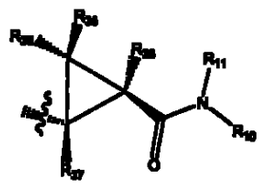
"ácido cis-ciclopropanoico"



"ácido trans-ciclopropanoico"



"cis-ciclopropanamida"

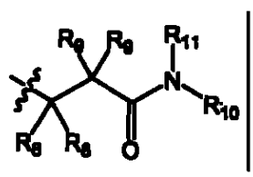


"trans-ciclopropanamida"

en donde R_{35} y R_{36}, son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, y carboxialquilo, y

en donde R_{37} y R_{38} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo y dialquilaminocarbonilalquilo;

D. sustituyentes de fórmula VI:

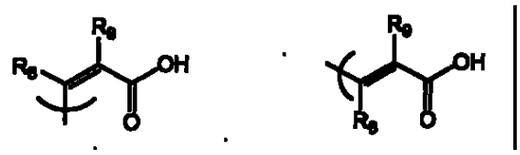


Fórmula VI

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente; y

E. ácidos cinámicos de fórmula VII:

332



"ácido *cis*-cinámico" "ácido *trans*-cinámico"

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente;

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido a al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y

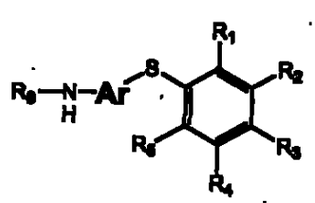
337

heterociclilcarbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

en donde R_1 y R_2 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos, cuando R_3 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo, como se define anteriormente, y R_2 y R_3, R_3 y R_4 y R_4 y R_5 se pueden unir para formar un anillo cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 5 a 7 elementos cuando R_1 se selecciona de cinamidas, sustituyentes de fórmula IV, sustituyentes de fórmula VI, sustituyentes de fórmula VII, y derivados de ciclopropilo como se define anteriormente.

27. Un compuesto de fórmula I:



I

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

caracterizado porque R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio, seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_3 sea *cis*-cinamida o *trans*-cinamida, se selecciona de:

A: cinamidas seleccionadas de *cis*-cinamida y *trans*-cinamida definidos como:



"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

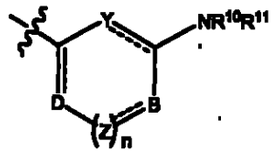
en donde R_6 se selecciona de alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, aminotiocarbonilo, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo,

335

sulfonato, grupo tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo,

en donde R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo y heterociclilcarbonilo;

B. sustituyentes de fórmula IV:



IV

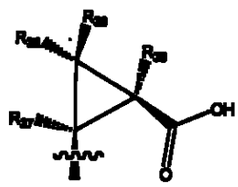
en donde D, B, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de $-CR^{31}=$, $-CR^{32}R^{33}-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-N=$, y $-NR^{34}-$;

n es un número entero de cero a tres; y

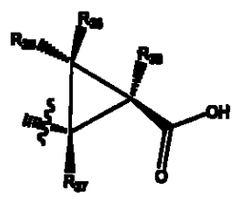
R^{31}, R^{32}, R^{33}, y R^{34} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, hidroxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, y carboxialquilo; y

340

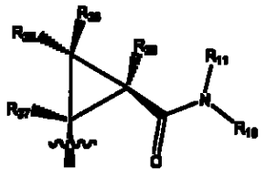
C. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida definidos como



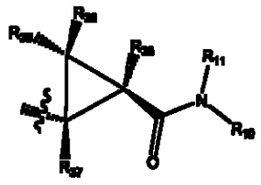
"ácido cis-ciclopropanoico"



"ácido trans-ciclopropanoico"



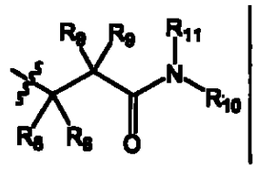
"cis-ciclopropanamida"



"trans-ciclopropanamida"

en donde R_{35}, R_{36}, R_{37} y R_{38} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, monoalquilaminocarbonilalquilo, y dialquilaminocarbonilalquilo;

D. sustituyentes de fórmula VI:

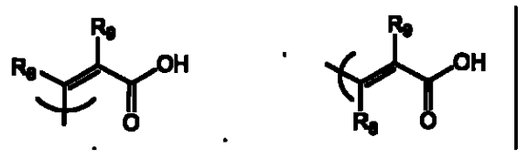


Fórmula VI

337

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente; y

E. ácidos cinámicos de fórmula VII:



"ácido *cis*-cinámico" "ácido *trans*-cinámico"

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente;

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alcanoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, sulfonilo, grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido a al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloaquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato,

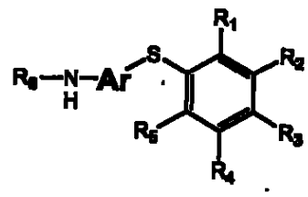
342

338

grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo, y

en donde Ar se selecciona de arilo y heteroarilo que tiene al menos, un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquenoxi, alquinilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, arilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, éter, éster, halógeno, heterociclilo, hidroxi, cetona, nitro, oxo, perfluoroalquilo, sulfonilo, sulfonato, grupos tio seleccionados de alquiltio, ariltio y tiol, y grupos que contienen carbonilo, seleccionados de arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, y heterociclilcarbonilo.

28. Un compuesto de fórmula I:



I

y sales y profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

caracterizado porque R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 son cada uno seleccionados independientemente de grupos hidrógeno, alquilo, amino, haloalquilo y halógeno.

en donde R_6 se selecciona de amido, éster,

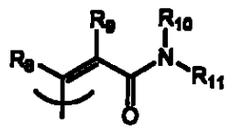
343

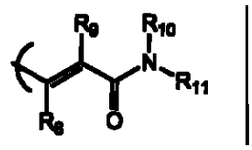
339

heterociclilo, sulfonilo, sulfonato, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido; y grupos que contienen carbonilo seleccionados de aminoalquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilalquilcarbonilo e hidroxialquilcarbonilo,

con la condición de que al menos uno de R_1 o R_3 sea *cis*-cinamida o *trans*-cinamida, se selecciona de:

A: cinamidas seleccionadas de *cis*-cinamida y *trans*-cinamida definidos como:

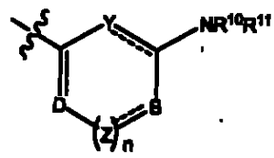




"*cis*-cinamida" "*trans*-cinamida"

en donde R_8 y R_9 son cada uno hidrógeno;

B. sustituyentes de fórmula IV:



IV

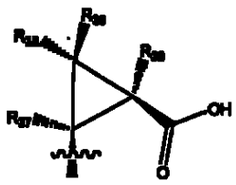
en donde D, B, Y y Z son cada uno seleccionados independientemente de -CH= y -N=; y

n es uno;

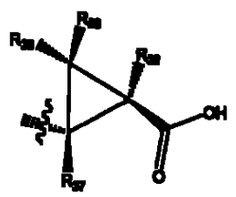
C. derivados de ciclopropilo seleccionados de ácido *cis*-ciclopropanoico, ácido *trans*-ciclopropanoico, *cis*-ciclopropanamida y *trans*-ciclopropanamida definidos

340

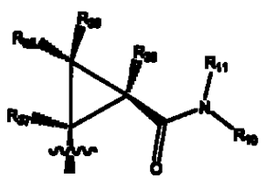
como



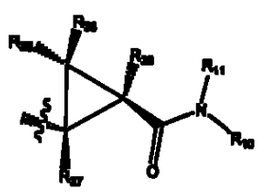
"ácido cis-ciclopropanoico"



"ácido trans-ciclopropanoico"



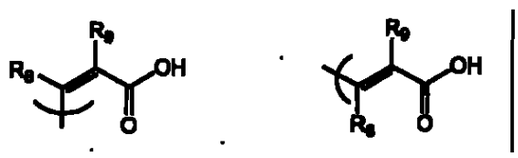
"cis-ciclopropanamida"



"trans-ciclopropanamida"

en donde R_{35}, R_{36}, R_{37} y R_{38} son cada uno hidrógeno; y

D. ácidos cinámicos de fórmula VII:



"ácido *cis*-cinámico" "ácido *trans*-cinámico"

en donde R_8 y R_9 son como se definen anteriormente;

en donde

R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, éster, éter y heterociclilo, o

R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un

345

341

grupo heterociclilo unido a al menos un sustituyente seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, aldehído, alcanoilo, alcoxi, amido, amino, carboxi, éter, éster, heterociclilo, hidroxi, cetona y sulfonilo, y

en donde Ar es fenilo,

con la condición de que R_6 no sea carboxialquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original, o heterociclilalquilo no sustituido, en donde el alquilo está unido al grupo NH del compuesto original.

29. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_1 y R_2 son haloalquilo, R_3 es una "*trans*-cinamida", R_4 y R_5 son hidrógeno y Ar es un anillo arilo.

30. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_3 es una "*cis*-cinamida" o "*trans*-cinamida" y R_1 no es una "*cis*-cinamida" o "*trans*-cinamida".

31. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_3 es un sustituyente de fórmula IV y R_1 no es un sustituyente de fórmula IV.

32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_3 es un derivado ciclopropilo y R_1 no es un derivado

346

ciclopropilo.

33. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_3 es un sustituyente de fórmula VI y R_1 no es un sustituyente de fórmula VI.

34. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_3 es un sustituyente de fórmula VII y R_1 no es un sustituyente de fórmula VII.

35. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_1 y R_2 se seleccionan de hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo y nitro.

36. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_8 y R_9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, aldehído, alcanoilo, alquilo, alquiltio, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, amino, arilo, arilcarbonilo, ariltio, carboxi, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, sulfonato, sulfonilo, y tiol, y

en donde R_{10} y R_{11} no se toman no se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido a al menos un sustituyente, entonces R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno alquilo,

alquiltio, alcanoilo, alquenilo, alquinilo, amido, alcoxi, arilo, ariltio, arilcarbonilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, cetona, nitro, y sulfonilo y tiol.

37. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_{10} y R_{11} son cada uno seleccionados independientemente de alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, arilo, carboxialquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, y heterociclilamino.

38. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo unido a al menos un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo, alcanoilo, alcanoiloxi, alcanoilamino, alcanoiloxialquilo, alcanoilaminoalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, amino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, arilalcoxicarbonilo, aminoalquilo, aminoalcanoilo, aminocarbonilo, arilsulfonilaminocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, carboxicarbonilo, carboxaldehído, carboxamido, carboxamidoalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilalquilaminocarbonilo, hidroxi, hidroxialcanoilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo,

heterociclilsulfonilaminocarbonilo, y tetrazolilo.

39. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_{10} y R_{11} se toman junto con N para formar un grupo heterociclilo seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, tetrahidropiridilo, y tiomorfolinilo.

40. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto exhibe un IC_{50} de menos de o igual a aproximadamente 1.0 μM como se determina por un ensayo de interacción bioquímica ICAM-1/LFA-1.

41. El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque el compuesto exhibe un IC_{50} de menos de o igual a aproximadamente 0.1 μM como se determina por un ensayo de interacción bioquímica ICAM-1/LFA-1.

42. El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque el compuesto exhibe un IC_{50} de menos de o igual a aproximadamente 0.01 μM como se determina por un ensayo de interacción bioquímica ICAM-1/LFA-1.

43. El método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque el compuesto exhibe un IC_{50} de menos de o igual a aproximadamente 0.001 μM como

345

se determina por un ensayo de interacción bioquímica ICAM-1/LFA-1.

44. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto exhibe un EC_{50} de menos de o igual a aproximadamente 3.0 μM como se determina por un ensayo de proliferación de células T.

45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque el compuesto exhibe un EC_{50} de menos de o igual a aproximadamente 0.3 μM como se determina por un ensayo de proliferación de células T.

46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado porque el compuesto exhibe un EC_{50} de menos de o igual a aproximadamente 0.03 μM como se determina por un ensayo de proliferación de células T.

47. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

48. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 47, caracterizada además porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

49. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las

350

346

reivindicaciones 1 a 46.

50. Un método para tratar una enfermedad inmune, caracterizado porque comprende administrar al sujeto, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

51. Un método para inhibir la inflamación, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

52. Un método para suprimir una respuesta inmune, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

53. Un método para tratar una enfermedad asociada con una interacción entre ICAM-1 y LFA-1, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

54. El método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque el compuesto se enlaza a un dominio de interacción de LFA-1.

55. Un método para tratar una enfermedad mediada al menos en parte, por LFA-1, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

56. Un método para tratar una enfermedad sensible a un inhibidor de LFA-1, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

57. Un método para tratar psoriasis, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

58. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la psoriasis es psoriasis de placa crónica.

59. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la psoriasis es psoriasis pustular.

60. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la psoriasis es psoriasis gotosa.

61. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la psoriasis es psoriasis eritrodérmica.

350

348

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118732- -00000-0000
Fec: 2006-11-23 16:55:14 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTES II
Eve: 376 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 382

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 41
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 23 de Nov 2006

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

35A

349

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	**Radicación No.**	**6 118732**
	Solicitud internacional	**PCT/US2005/014778**
	Fecha inicio fase nacional	**28/11/2006**
	Trámite	**11**
	Evento	**378**
	Actuación	**430**
	Oficio No.	**14715**

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC. 2006
aalvarado