



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-40843

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

COMPUESTOS SULFONAMIDA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A61K31/18 // A61K31/44S
A61P1/00

71. **SOLICITANTE**

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. **APODERADO**

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

24/04/2007.

SS



**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/033692

Fecha 19 de septiembre de 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/036670 A1

Fecha 06 de abril de 2006

6 **TÍTULO (54)** COMPUESTOS SULFONAMIDA

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 417/12 A61K31/18 // A61K31/445
A61P1/00

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

24 de septiembre de 2004

(31) Número de Solicitud

60/612,720

9 **Comprobante de pago No.** 07 - 30.855

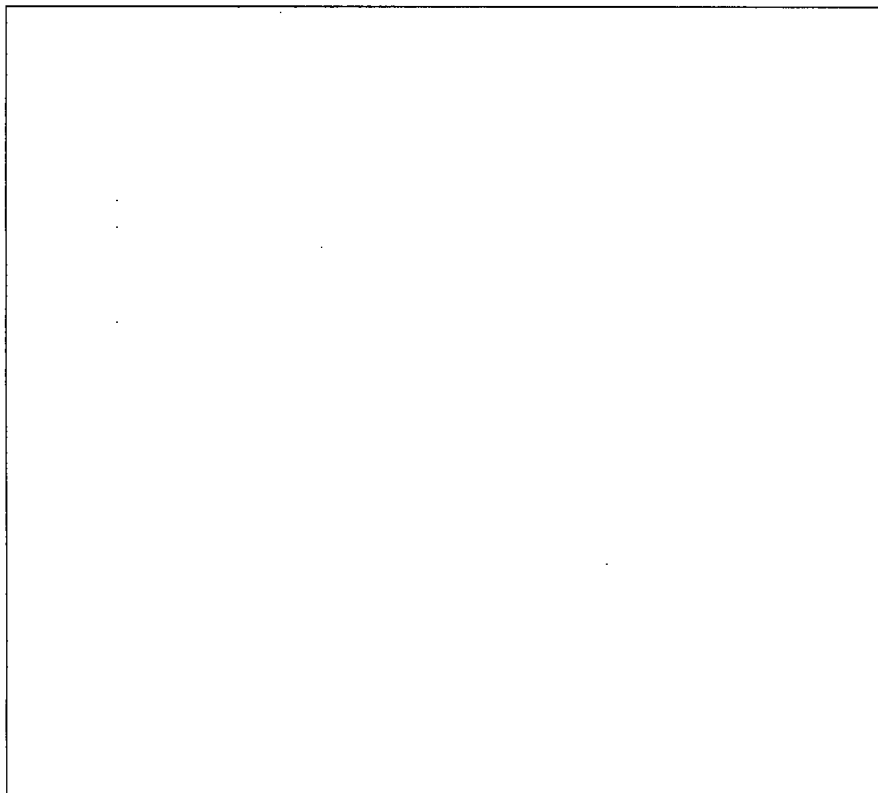
Fecha 17 de abril de 2007

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso *Protocolo No. 17.154.*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros *"Excedente de palabras."*

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

As. 3048/PCT.

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

3048 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-040843-00000-0000

Fecha 2007-04-24 16 01 28 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 319

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 30,855
FECHA : ABRIL 17 DE 2007

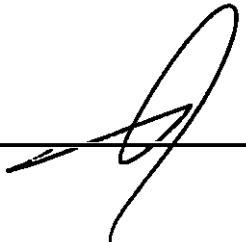
***** CONSIGNACION *****

SITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63069516	17/04/2007	8.312.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482.000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **ALLISON, Brett**
(2741 Caminito Cedros, Del Mar, California 92014, Estados Unidos de América);
2.) **PHUONG, Victor, K.**
(10249 Black Mountain Road, #Q4, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);
3.) **PIPPEL, Marna, C., W.**
(13106 Caminito Mar Villa, Del Mar, California 92014, Estados Unidos de América);
4.) **RABINOWITZ, Michael, H.**
(8525 Celtic Court, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
5.) **VENKATESAN, Hariharan**
(17065 Bernardo Oaks Drive, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América).

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

Clase: C07D 417/12

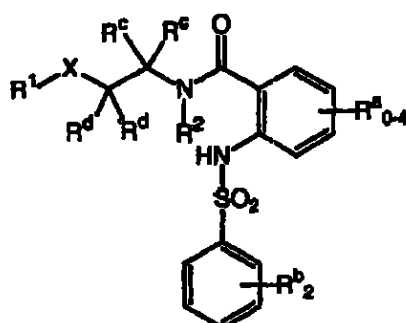

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

5

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Pnondad Estadinense (31) No. Prioridad 60/612,720 32) Fecha 24/09/04 (33) País US		(51) Int Cl C07D 417/12 (7i) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) ALLISON, Brett // PHUONG, Victor, K. // PIPPEL, Marna, C., W // RABINOWITZ, Michael, H. // VENKATESAN, Hariharan. (74) Agente JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 19/09/05 No de solicitud PCT/US2005/033692		(87) Publicación internacional Fecha Fecha (dd/mm/aa) 06/04/06 N° publicación. WO 2006/036670 A1	
(54) Título COMPUESTOS SULFONAMIDA.			

Reivindicación(es)

1.- Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde: X es un alquilo de C₁₋₂ o una ligadura, R¹ se selecciona del grupo que consiste de a) naftilo, fenilo, dicho fenilo opcionalmente fusionado a dos átomos de carbono adyacentes a R¹, R¹ es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros con 0 a 1 enlaces saturados con 0, 1 o 2 miembros con 2 átomos de carbono que es un carbonilo, b) Ar⁶-, en donde Ar⁶ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado, c) Ar⁵-, en donde Ar⁵ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C₁₋₄, con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N= y opcionalmente benzo o pindo fusionado, d) Ar⁶⁻⁶-, en donde Ar⁶⁻⁶ es fenilo que tiene el punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 6 miembros con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=, e) Ar⁶⁻⁵-, en donde Ar⁶⁻⁵ es fenilo o piridilo que tiene un punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 5 miembros con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C₁₋₄, con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N=, en donde cada uno de a) a e) se substituye con 0, 1, 2, ó 3 de R^a, R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, hidroxí, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, ciano, aminoalquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, di alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, HO-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, y alquilo de C₁₋₄-S, R² se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₆, alquínilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, y cicloalquenilo de C₃₋₇, R^a se selecciona, independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tiofenilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -O-fenilo, -O-bencilo, -SH, -S-alquilo de C₁₋₆, -S-cicloalquilo de C₃₋₆, -S-fenilo, -S-bencilo, ciano, nitro, -N(R^v)R^z (en donde R^v y R^z son independientemente -H, alquilo de C₁₋₄, o cicloalquilo de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₄), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -SCF₃, halo,

trifluorometilo, $-\text{OCF}_3$, y $-\text{COO}$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{COOH}$, o alternativamente, dos R^a adyacentes, pueden junto con los carbonos de unión formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, y pirimidilo, alternativamente, R^2 y uno de R^a pueden tomarse conjuntamente como $-\text{CH}_2-$ o $>\text{C}=\text{O}$ para formar un anillo fusionado al fenilo; R^b se selecciona del grupo que consiste de 2,4-difluoro, 2,6-difluoro, o alternativamente, dos substituyentes R^b adyacentes en las posiciones 2- y 3- pueden reunirse para formar un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros del grupo que consiste de oxazol, triazol, tiadiazol, [1,3]dioxol, y pirazina, R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , perhalo-alquilo de C_{1-4} , mono- o di-haloalquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , di-alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , HO-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{0-2} -COO-alquilo de C_{1-4} , -alquilo de C_{0-2} -COOH, y -alquilo de C_{0-2} -CON(R^s) R^t ; -COO-alquilo de C_{0-2} -anilloA, y -COO-alquilo de C_{1-2} -CON(R^s) R^t , R^s y R^t se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , fenilo, fenilo substituido con halo, bencilo, bencilo substituido con halo, O alternativamente, R^s y R^t juntos con su nitrógeno de unión forman pirrolidina, piperidina, o morfina, AnilloA se selecciona del grupo que consiste de i) un heteroanillo de 6 miembros con carbono como punto de unión y con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=; ii) un heteroanillo de 5 miembros con carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>\text{NH}$, y $>\text{N}$ -alquilo de C_{1-4} , y con 0 ó 1 miembros de heteroátomo que es -N=, y iii) un heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros con un carbono o nitrógeno como punto de unión, con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S, y N, con 0 ó 1 dobles ligaduras, con 0 ó 1 miembros de carbono reemplazados por un carbonilo, y opcionalmente substituido con -alquilo de C_{1-4} , -OH, o halo, R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , -OH, -O-alquilo de C_{1-4} , perhaloalquilo de C_{1-4} , o di-haloalquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , di-alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , y fenilo opcionalmente substituido; o dos R^d juntos pueden ser $=\text{O}$ en donde al menos un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C_{1-4} , -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s) R^t , y -COO-alquilo de C_{1-2} -CON(R^s) R^t ; alternativamente, un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C_{1-4} , -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s) R^t , y -COO-alquilo de C_{1-2} -CON(R^s) R^t , alternativamente, un R^c y un R^d pueden reunirse para formar una doble ligadura, y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos

RESUMEN DE LA INVENCION

Ciertos compuestos de sulfonamida son inhibidores de CCK1/CCK2 duales útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por

5 CCK1/CCK2.

COMPUESTOS SULFONAMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

5 Mediante la presente invención se proporcionan compuestos que
son moduladores receptores duales CCQ1/CCQ2. Más en particular, se
proporciona por medio de la presente invención sulfonamidas que son
antagonistas receptores duales CCQ1/CCQ2 útiles para el tratamiento de
estados de enfermedad mediados por la actividad del receptor de
10 CCQ1/CCQ2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención se relaciona con ligandos receptores de
15 colecistoquinina (CCQ). La invención también se relaciona con métodos para
preparar tales ligandos y con compuestos que son intermediarios útiles en
tales métodos. La invención también se relaciona con composiciones
farmacéuticas que comprenden dichos ligandos y con métodos para preparar
dichas composiciones farmacéuticas.

20 Las gastrinas y las colecistoquininas son neuropéptidos
relacionados estructuralmente que existen en el tejido gastrointestinal,
gastrinomas y, en el caso de las colecistoquininas, el sistema nervioso central

(J.H. Walsh, Gastrointestinal Hormones, L R Johnson, ed. Raven Press, Nueva York, 1994, p. 1).

Las acciones de CCQ son mediadas por dos receptores acoplados a proteínas G: CCQ-1 (anteriormente CCQ-A) y CCQ-2 (anteriormente CCQ/gastrina). Estos receptores de CCQ se expresan a través del sistema gastrointestinal y en diferentes partes del sistema nervioso central incluyendo la corteza, el estriato el hipotálamo, el hipocampo, el bulbo olfatorio, las neuronas aferentes vagales, en diferentes nervios entéricos, y en el tracto genital.

10 Varias formas de gastrina se encuentran incluyendo especies de 34, 17 y 14 aminoácidos siendo el fragmento activo mínimo el tetrapéptido terminal C (TrpMetAspPhe-NH₂), el cual se reporta en la literatura que posee actividad farmacológica total (H. J. Tracy y R. A. Gregory, Nature (Londres), 1964, 204:935-938). Se ha dedicado bastante esfuerzo a la síntesis de
15 análogos de este tetrapéptido (y el derivado protegido por N Boc-TrpMetAspPhe-NH₂) en un intento por entender la relación entre la estructura y la actividad.

La colecistoquinina natural es un péptido de 33 aminoácidos (CCQ-33) cuyos 5 aminoácidos terminales C son idénticos a los de la gastrina
20 También se encuentra de manera natural el octapéptido terminal C (CCQ-8) de CCQ-33. Una revisión de receptores de CCQ, ligandos y de las actividades de los mismos se puede encontrar en P. de Tullio et al. (Exp. Opin Invest Drugs, 2000, 9(1):129-146).

La gastrina y la colecistoquinina son reguladores clave de la función gastrointestinal. Además, la colecistoquinina es un neurotransmisor en el cerebro. La gastrina es uno de los tres estimulantes primarios de la secreción ácida gástrica. Además de la estimulación aguda del ácido gástrico, la gastrina tiene un efecto trófico en la mucosa gastrointestinal y es implicada como una hormona trófica de varios adenocarcinomas, incluyendo pancreático, colorrectal, esofageal y pulmón de células pequeñas.

La colecistoquinina estimula la motilidad intestinal, la contracción de la vesícula biliar, y la secreción de la enzima biliar y pancreática, y se sabe que posee acciones tróficas en el páncreas aumentando con ello, entre otras cosas, la producción de la enzima pancreática. La colecistoquinina también inhibe el vaciado gástrico y tiene varios efectos en el sistema nervioso central, incluyendo la regulación del apetito y el dolor. La CCQ regula la motilidad GI y específicamente la motilidad de intestinos y colónica. La CCQ promueve la síntesis de proteína y el crecimiento celular, especialmente en el sistema GI y en el páncreas. La CCQ está involucrada en la mediación de la saciedad después de un alimento. La CCQ es un neuromodulador y neurotransmisor importante involucrado en la ansiedad y el desorden del pánico. La CCQ modula la liberación de dopamina. También se sabe que la CCQ antagoniza la analgesia inducida por morfina y beta-endorfina y la acción en la nocicepción

La gastrina actúa en la CCQ2 (conocida de otra manera como receptores de gastrina/CCQ-B) mientras que la colecistoquinina tanto en los receptores de CCQ2 como de CCQ1 (conocidos de otra manera como

receptores de colecistoquinina/CCQ-A). Los compuestos que se unen a colecistoquinina y/o receptores de gastrina son importantes debido a su uso farmacéutico potencial como antagonistas en los receptores de colecistoquinina y/o gastrina. Un antagonista receptor de gastrina selectivo aún no se ha comercializado. Sin embargo, actualmente varios están experimentando una evaluación clínica. Esta en desarrollo la JB95008 (gastrazol) por The James Black Foundation y Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC para el tratamiento potencial de cáncer pancreático avanzado (adenocarcinoma pancreático), y actualmente está en pruebas clínicas de Fase II. ML Laboratories y Panos están desarrollando L-365,260 (Colycade), que está en pruebas clínicas de Fase II para el dolor. Otras indicaciones potenciales incluyen desórdenes alimenticios y cáncer. YF-476 (anteriormente YM-220), en desarrollo conjunto por Yamanouchi y Ferring Research Institute, está en pruebas clínicas de Fase I para la enfermedad de reflujo gastro-esofageal (GERD) Zeria Pharmaceutical está investigando Z-360, en pruebas de Fase I, un derivado de 1,5-benzodiazepina disponible oralmente (WO-09825911), como un tratamiento potencial para úlceras gastroduodenales y reflujo-esofagitis. CR 2945 (itriglumide), un derivado de ácido antranílico, ha sido investigado por Rotta en pruebas de Fase I para desórdenes de ansiedad, cáncer (particularmente cáncer del colon) y úlcera péptica.

Gastrimmune, la vacuna antigastrina de Apton Corporation, que trabaja por neutralización química de la hormona, está experimentando

pruebas clínicas de etapa final para indicaciones de cáncer, en particular, tumores pancreáticos y gástricos.

Además de las indicaciones descritas anteriormente, los antagonistas de gastrina (CCQ2) se han propuesto para los siguientes trastornos relacionados con la gastrina: úlceras gastrointestinales, esófago de Barrett, hiperplasia celular antral G, anemia perniciosa, síndrome de Zollinger-Ellison, y otras condiciones en las cuales es deseable menor actividad de gastrina o menor secreción de ácido.

Los receptores de colecistoquinina (CCQ1) han demostrado mediar la contracción de la vesícula biliar estimulada por colecistoquinina, la secreción de enzima pancreática, la saciedad, la inhibición del vaciado gástrico y la regulación de la peristalsis, indicando un papel clave en la respuesta gastrointestinal fisiológica integrada a un alimento. Además, existe evidencia de que los receptores de colecistoquinina median una acción mitogénica de colecistoquinina en algunos adenocarcinomas. Consecuentemente, los antagonistas receptores de colecistoquinina selectivos, por ejemplo, tarazepide, devazepide (Merck), lorglumide (Rotta), 2-NAP (JBF), dexloxiglumide (Rotta), y lintitript (Sanofi) han sido examinados en la clínica para aplicaciones potenciales, entre otras cosas, síndrome del intestino irritable, constipación crónica, dispepsia no ulcerosa, pancreatitis aguda y crónica, enfermedad biliar y cáncer pancreático. Asimismo, Kaken Pharmaceuticals y Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals están esperando en registro en Japón de loxiglumide, un antagonista receptor de CCQ-1 para el

tratamiento de cánceres GI y pancreatitis. Loxiglumide es el racemato de dexloxiglumide.

Un número de agonistas de receptores CCQ-1 están bajo investigación preclínica. Glaxo Smith Kline, Inc. está investigando las 1,5-
5 benzodiaepinas GW 5823, GW 7854, GW 7178 y GW 8573, para el tratamiento enfermedad de gallstone, enfermedad gastrointestinal y obesidad. Asimismo, Pfizer está investigando el agonista del receptor de CCQ-1, PD 170292, para la obesidad.

Funciones adicionales de los receptores de colecistoquinina
10 incluyen la regulación del apetito y el metabolismo, indicando aplicaciones terapéuticas potenciales en el tratamiento de trastornos tales como obesidad y anorexia nerviosa. Otros usos posibles son en la potenciación de analgesia opiada (por ejemplo morfina) y en el tratamiento de cánceres, especialmente del páncreas. Además, se ha afirmado que los ligandos para los receptores de
15 colecistoquinina/gastrina en el cerebro poseen actividad ansiolítica, y se esperaría que los antagonistas receptores de gastrina actuaran como agentes neurológicos hacia el alivio de la ansiedad y neurosis y psicosis relacionadas

Se espera que los compuestos no selectivos que actúan como antagonistas tanto de CCQ-1 como de CCQ-2 ofrezcan las aplicaciones
20 terapéuticas potenciales combinadas, los antagonistas selectivos descritos líneas arriba con la ventaja de una acción sincronizada garantizada en comparación con el uso de una combinación de dos compuestos selectivos. Estos antagonistas de los receptores de CCQ "duales" o "mezclados" son

importantes debido a su aplicación farmacéutica potencial para tratamientos de trastornos en donde están implicados los efectos estimulados de la colecistoquinina y la gastrina. Por lo tanto, una combinación de la inhibición del número de relajaciones esfintéricas esofageales menores transitorias, reportadas como bajo control de los receptores de CCQ-1 (Boulant, J. et al Gut, 1997, 40:575-581), junto con la inhibición la secreción de ácido gástrico y del crecimiento de la mucosa gástrica mediados por el receptor de CCQ-2 podría esperarse que fuese valiosa para el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastrointestinal. Similarmente, el antagonismo concurrente de la inhibición del vaciado gástrico, mediado por el receptor de la CCQ-1, estimulada por colecistoquinina junto con la inhibición de las relajaciones esfintéricas esofageales inferiores transitorias, la secreción de ácido gástrico y el crecimiento de la mucosa gástrica también podría esperarse que sea valiosa para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales o de reflujo gastroesofageal. Además de ha se ha establecido la hipótesis de que los antagonistas duales receptores de CCQ-1/CCQ-2, tales como los descritos por Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (Tabuchi, S., et al Chem Pharm Bull 2000, 48(1): 1-15), será más eficaz para el tratamiento de pancreatitis que un antagonista del receptor de CCQ-1 solo como consecuencia de la inhibición de secreción de ácido inducida por la liberación de enzima pancreática así como por la liberación de enzima pancreática estimulada por colecistoquinina.

Las características y ventajas de la invención son evidentes para alguien con experiencia normal en la técnica. Con base en esta descripción,

incluyendo la breve descripción de la invención, la descripción detallada, los antecedentes, los ejemplos, y las reivindicaciones, alguien con experiencia normal en la técnica será capaz de hacer modificaciones y adaptaciones a varias condiciones y usos. Las descripciones descritas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad.

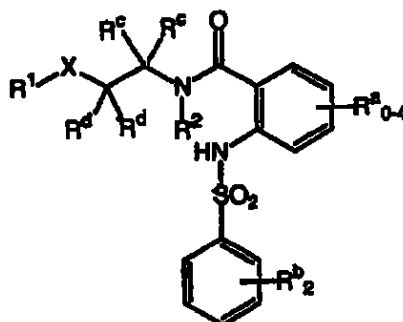
En la presente se describe una serie de compuestos con la capacidad de modular la actividad de los receptores de CCQ1 y CCQ2.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10

La invención está conformada por un compuesto de sulfonamida de fórmula (I):

15



en donde:

20 X es un alquilo de C₁₋₂ o una ligadura;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de

a) naftilo, fenilo, dicho fenilo opcionalmente fusionado a dos átomos de carbono adyacentes a R¹,

R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros con 0 a 1 enlaces saturados con 0, 1 o 2 miembros con 2 átomos de carbono que es un carbonilo,

b) Ar^6- , en donde Ar^6 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado,

c) Ar^5- , en donde Ar^5 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C_{1-4} , con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado,

d) Ar^{6-6} , en donde Ar^{6-6} es fenilo que tiene el punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 6 miembros con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=,

e) Ar^{6-5} , en donde Ar^{6-5} es fenilo o piridilo que tiene un punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 5 miembros con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C_{1-4} , con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N=,

en donde cada uno de a) a e) se substituye con 0, 1, 2, ó 3 de R^g ,

R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , hidroxil, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, ciano, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , di alquilo de C_{1-4} -

amino-alquilo de C₁₋₄, HO-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, y alquilo de C₁₋₄-S;

5 R² se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C₁₋₄, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, y cicloalqueno de C₃₋₇,

 R^a se selecciona, independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tiofenilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -O-fenilo, -O-bencilo, -SH, -S-alquilo de C₁₋₆, -S-cicloalquilo de C₃₋₆, -S-fenilo, -S-bencilo, 10 ciano, nitro, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z son independientemente -H, alquilo de C₁₋₄, o cicloalquilo de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₄), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -SCF₃, halo, trifluorometilo, -OCF₃, y -COO-alquilo de C₁₋₄, -COOH, o alternatively, dos R^a adyacentes, pueden junto con los carbonos de unión formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, y pirimidilo;

15 alternativamente, R² y uno de R^a pueden tomarse conjuntamente como -CH₂- o >C=O para formar un anillo fusionado al fenilo;

 R^b se selecciona del grupo que consiste de 2,4-difluoro, 2,6-difluoro, o alternatively, dos substituyentes R^b adyacentes en las posiciones 2- y 3- pueden reunirse para formar un anillo heterocíclico de cinco 20 o seis miembros del grupo que consiste de oxazol, tiazol, tiadiazol, [1,3]dioxol, y pirazina,

 R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, perhalo-alquilo de C₁₋₄, mono- o di-haloalquilo de

C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, -amino-alquilo de C₁₋₄, di-alquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, HO-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₀₋₂-COO-alquilo de C₁₋₄, -alquilo de C₀₋₂-COOH, y -alquilo de C₀₋₂-CON(R^s)R^t, -COO-alquilo de C₀₋₂-anilloA, y -COO-
 5 alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t;

R^s y R^t se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, fenilo, fenilo sustituido con halo, bencilo, bencilo sustituido con halo,

O alternativamente, R^s y R^t juntos con su nitrógeno de unión
 10 forman pirrolidina, piperidina, o morfina;

AnilloA se selecciona del grupo que consiste de

i) un heteroarilo de 6 miembros con carbono como punto de unión y con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=;

ii) un heteroarilo de 5 miembros con carbono como punto de
 15 unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C₁₋₄, y con 0 ó 1 miembros de heteroátomo que es -N=; y

iii) un heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros con un carbono o nitrógeno como punto de unión, con 1 ó 2 heteroátomos
 20 seleccionados del grupo que consiste de O, S, y N, con 0 ó 1 dobles ligaduras, con 0 ó 1 miembros de carbono reemplazados por un carbonilo, y opcionalmente sustituido con -alquilo de C₁₋₄, -OH, o halo,

R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , -OH, -O-alquilo de C_{1-4} , perhaloalquilo de C_{1-4} , o dihaloalquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , di-alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , y fenilo opcionalmente sustituido; o dos R^d juntos pueden ser =O en donde al menos un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C_{1-4} , -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s) R^t , y -COO-alquilo de C_{1-2} -CON(R^s) R^t ;

alternativamente, un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C_{1-4} , -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s) R^t , y -COO-alquilo de C_{1-2} -CON(R^s) R^t ;

alternativamente, un R^c y un R^d pueden reunirse para formar una doble ligadura,

y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las formas isoméricas de los compuestos de fórmula (I), y de sus sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables están contempladas en la presente invención, y la mención en la presente a una de tales formas isoméricas significa que se refiere a al menos una de tales formas isoméricas. Alguien con experiencia normal en la técnica reconocerá que los compuestos de conformidad con la presente invención pueden existir, por ejemplo en una sola forma isomérica en donde otros compuestos pueden existir en forma de una mezcla regioisomérica o estereoisomérica.

La presente invención proporciona métodos de tratamiento o prevención de enfermedades y condiciones mediadas por los receptores de CCQ-1 y CCQ-2. La invención también comprende composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos de uso de tales composiciones en el tratamiento o prevención de estados de enfermedad mediados por la actividad del antagonistas del receptor dual de CCQ1/CCQ2.

Características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y de los ejemplos líneas abajo, y de las reivindicaciones anexas.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos particulares preferidos de la invención incluyen un compuesto de Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato del mismo, o una sal, amida o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde R^1 , R^2 , R^a , R^b , R^c , y R^d tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente y equivalentes de los mismos, o al menos uno de las siguientes asignaciones y equivalentes de los mismos. Tales asignaciones pueden usarse en donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o modalidades definidas en la presente.

20

Preferentemente, X es un alquilo de C1-2 o una ligadura;

Preferentemente, R^1 se selecciona del grupo que consiste de

a) fenilo, naftilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1,2,3 ó 4-ilo, opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo sustituido, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 ó 4 ilo, opcionalmente 5,6,7, u 8 oxo sustituido.

b) piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, quinolin-2,3 ó 4-ilo, isoquinolin-1,3 o 4-ilo, quinazolin-2 ó 4-ilo, quinoxalin-2 ó 3-ilo, naftiridinilo,

c) furanilo, tiofenilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)pirrolilo, oxazoilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzofuran-2 ó 3-ilo, benzotiofén-2 ó 3-ilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-indol-2 ó 3-ilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-bencimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1H-pirrolopiridin-2 ó 3-ilo,

d) quinolin-5,6,7 u 8-ilo, isoquinolin-5,6,7 u 8-ilo, quinazolin-5,6,7 u 8-ilo, quinoxalin-5,6,7 u 8-ilo, y

e) benzofuran-4,5,6 ó 7-ilo, benzotiofen-4,5,6 ó 7-ilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-indol-4,5,6 ó 7-ilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-bencimidazol-4,5,6 o 7-ilo, benzooxazol-4,5,6 o 7-ilo, benzotiazol-4,5,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolopiuridin-4,5,6 ó 7-ilo, en donde cada uno de a) a e) está sustituido con 0, 1, 2, ó 3 de R^q.

Más preferentemente, R¹ se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilo opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo sustituido, naftilo, piridilo, furanilo, tiofenilo, y benzotiofenilo, en donde cada miembro está sustituido con 0, 1, 2, ó 3 de R^q.

R¹ específicos se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-

clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3-bromo-4-clorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-yodofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-metilsulfanilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-nitrofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, naftilo, tiofen-3-ilo, 5-bromotiofen-3-ilo, y benzotiofen-3-ilo.

Preferentemente, R^f se selecciona del grupo que consiste de -
 10 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Preferentemente R^g se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, t-butilo, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, ciano, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, metoximetilo, metilsulfanilo, metilsulfanilmetilo, metoxi, etoxi, mercaptometilo,
 15 y mercaptoetilo.

Más preferentemente, R^g se selecciona del grupo que consiste de metilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, y ciano.

Preferentemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste de -H, metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, ciclohexilo, y
 20 ciclopentenilo.

Preferentemente, R^2 y uno de R^a se reúnen como $-\text{CH}_2-$ o $>\text{C}=\text{O}$ para formar un anillo fusionado al fenilo.

Más preferentemente, R^2 es -H o metilo.

Preferentemente, cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, i-propilo, etenilo, propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, furanilo, tiofenilo, pirrol-1-ilo, bencilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, fenoxi, benzoxi, 5 mercapto, metilsulfanilo, etilsulfanilo, t-butil-sulfanilo, ciclopropilsulfanilo, fenilsulfanilo, nitro, ciano, amino, dimetilamino, (ciclohexilmetil)amino, acetilo, -SCF₃, yodo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, -OCF₃, y metoxicarbonilo.

Preferentemente, existe un R^a . Más preferentemente, existe un R^a posicionado en el anillo para con respecto al sustituyente de amida.
10 Preferentemente, existen dos sustituyentes R^a

Preferentemente, cuando se reúnen dos R^a junto con los carbonos de unión para formar un anillo fusionado, el anillo fusionado es fenilo.

Más preferentemente, cada R^a se selecciona 15 independientemente del grupo que consiste de metilo, i-propilo, etenilo, 2-propenilo, ciclopropilo, fenilo, tiofenilo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, nitro, ciano, dimetilamino, (ciclohexilmetil)amino, acetilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, -CF₃, y fenilo fusionado

Preferentemente, dos R^b son 2,6-difluoro o 2,4-difluoro.

20 Preferentemente, se reúnen dos sustituyentes R^b en las posiciones 2 y 3 con el anillo de unión de benceno para formar benzotiazol, benzotiadiazol, o quinoxalina.

Preferentemente, R^c se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, hidroximetilo, metoximetilo, dimetilaminometilo, metilsulfanilmetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, metoxycarbonilmetilo, carboxi, carboximetilo, carbamoilo, 5 carbamoilmetilo, dimetilcarbamoilo, piperidina-1-carbonilo, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxo-4-il-metoxycarbonilo, 3-piridilmetoxycarbonilo, 3-clorobencilcarbamoilo, 4-fluorobencilcarbamoilo, bencilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, dimetilcarbamoilmetoxycarbonilo, y 2-morfin-4-iletoxycarbonilo.

10 Más preferentemente, R^c se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, hidroximetilo, metoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo, carboxi, carboximetilo, carbamoilo, y carbamoilmetilo.

Preferentemente, el carbono al cual están unidos los grupos R^c es en la configuración (S)

15 Preferentemente, R^d se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, -propilo, hidroxi, hidroximetilo, metoximetilo, dimetilaminometilo, fenilo, 4-clorofenilo, y metilsulfanilmetilo.

Preferentemente, dos R^d juntos forman =O

20 Más preferentemente, R^d se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, fenilo, e hidroxi.

Los compuestos de fórmula (I) comprenden compuestos que satisfacen cualquiera de las combinaciones de definiciones dadas en la presente y equivalentes de los mismos.

Se entienden que algunos compuestos mencionados en la presente son quirales y/o que tienen centros isoméricos geométricos, por ejemplo isómeros E- y Z- La presente invención abarca todos esos isómeros ópticos, incluyendo diaestereómeros y mezclas racémicas, atropisómeros, e isómeros geométricos, y mezclas de los mismos, que poseen la actividad que caracteriza a los compuestos de la presente invención. Además, ciertos compuestos mencionados en la presente pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas. Se entiende que la presente invención incluye todas esas formas solvatadas y no solvatadas que poseen la actividad que caracteriza a los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de conformidad con la presente invención que han sido modificados para ser detectables por alguna técnica analítica también están dentro del alcance de esta invención. Los compuestos de la presente invención pueden marcarse con elementos radioactivos tales como ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu , ^3H , ^{14}C , y similares para uso en la formación de imágenes o para tratamiento radioactivo de pacientes. Un ejemplo de tales compuestos es un compuesto marcado isotópicamente, tal como un compuesto marcado isotópicamente por ^{18}F que puede usarse como una sonda en técnicas de detección y/o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT, por sus siglas en inglés). Preferentemente, los compuestos de la presente invención marcados con ^{18}F o ^{11}C se pueden usar como sonda molecular de tomografía de emisión de positrones (PET)

para estudiar trastornos mediados por CCQ. Alternativamente, los compuestos de la presente invención marcados con ¹⁴C pueden usarse en estudios de cinética de reacción. Los compuestos descritos en la presente pueden reaccionar con un reactivo funcionalizado apropiado usando química

5 convencional para proporcionar compuestos radiomarcados

Los compuestos preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de:

Ej	Nombre Químico
1	(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-benzamida;
2	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico
3	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-fenil-propiónico
4	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-bromo-fenil)-propiónico
5	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida;
6	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
7	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propil]-benzamida;
8	Éster metílico del Ácido (S)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico
9	Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)- benzoilamino]-3-naftalen-2-il-propiónico
10	(±)-4-Cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)-benzamida;

11	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-N-[1-carbamoil-2-(4-cloro-fenil)-etil]-4,5-dicloro-benzamida;
12	(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-hidroximetil-etil]-4-metil-benzamida;
13	[6-bromo-1,3-dioxo-2-(2-fenil-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (S)-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico;
14	Ácido (R)-2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico
15	Ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico
16	(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida;
17	Ácido (R)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-fenil)-propiónico
18	Éster metílico del Ácido (±)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-propiónico
19	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico
20	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-metil-N-fenetil-benzamida;
21	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-benzamida;
22	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-4-trifluorometil-benzamida;
23	2-(Benzotiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-benzamida,
24	4-Bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida;
25	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-fenil-propiónico

26	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-trifluorometil-benzoilamino]-3-fenil-propiónico
27	Ácido 2-[4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-fenil-propiónico
28	Ácido 2-[2-(Benzotiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-fenil-propiónico
29	Ácido 2-[4,5-dicloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-fenil-propiónico
30	4-Bromo-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida;
31	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-fenil-propil)-benzamida;
32	Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico
33	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico
34	Ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico
35	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-fenil-propil)-benzamida;
36	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-fenil-propil)-benzamida;
37	(S)-4-bromo-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-N-(2-fenil-propil)-benzamida;
38	(R)-4-bromo-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-N-(2-fenil-propil)-benzamida;
39	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-benzamida;
40	N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzamida,

41	Ácido 2-[4-bromo-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico;
42	N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzamida;
43	4-Cloro-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida,
44	4-Cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-N-[2-(4-nitro-fenil)-propil]-benzamida;
45	4-Cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-N-[2-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-benzamida;
46	Ácido 2-[4-Cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico;
47	N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzamida,
48	2-(2,6-Difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-N-[2-(4-nitro-fenil)-propil]-benzamida;
49	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-((2S,1R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-benzamida;
50	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-indan-2-il-benzamida;
51	Hidrocloruro de 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(piridin-2-il-etil)-benzamida;
52	(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-hidroximetil-etil]-benzamida;
53	(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-benzamida;
54	(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-4-metil-benzamida;
55	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-benzamida;

56	Ácido (2S,3R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-butírico,
57	(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida;
58	(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida;
59	(±)-4-Cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzamida;
60	Ácido (R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico,
61	(±)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzamida;
62	Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico;
63	Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)- benzoilamino]-3-(3-ciano-fenil)-propiónico;
64	Ácido (S)-3-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)- benzoilamino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-butírico;
65	Éster metílico del ácido (S)-3-(Benzo[b]tiofen-3-il-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
66	Ácido (S)-3-Benzo[b]tiofen-3-il-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico,
67	Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico,
68	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico,
69	Éster metílico del ácido (R)-2-[4-cloro-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)- benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico;
70	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;

71	Éster metílico del ácido (SR)-2-[4-cloro-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico,
72	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-benzamida;
73	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-hidroxi-1-metil-2,2-difenil-etil)-benzamida;
74	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-hidroxi-1-metil-2,2-difenil-etil)-benzamida;
75	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;
76	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico;
77	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-tiofen-3-il-propiónico;
78	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico,
79	Ácido (S)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-p-tolil-propiónico;
80	N-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida;
81	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-6-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida;
82	Ácido (R)-3-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-butírico;
83	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico;
84	Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3-nitro-fenil)-propiónico;
85	Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico;

86	Ácido (S)-2- [4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(4-ciano-fenil)-propiónico;
87	Ácido (S)-2- [4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-tiofen-3-il-propiónico;
88	Éster metílico del ácido (S)-4-(4-cloro-fenil)-3-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-butírico;
89	Ácido (S)-4-(4-cloro-fenil)-3-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-butírico,
90	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
91	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico;
92	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico;
93	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;
94	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico;
95	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico;
96	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-2-metil-propiónico;
97	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3-(3-bromo-fenil)-propiónico;
98	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico;
99	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S, 1R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida;
100	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida;

101	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida;
102	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico;
103	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-fenil)-butírico;
104	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3-bromo-fenil)-propil]-4-yodo-benzamida;
105	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrílico;
106	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico;
107	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico;
108	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-cloro-benzamida;
109	Ácido 2-[2-(Benzooxazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico;
110	Ácido 2-[2-(Benzooxazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico;
111	Ácido 2-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico;
112	2-(Benzo[1,3]dioxo-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]- benzamida,
113	Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxo-4-ilmetílico del ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;
114	Éster piridin-3-ilmetílico del ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;

115	Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-fenil)-propiónico;
116	Éster metílico del ácido (2R,3R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-butírico;
117	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico;
118	Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico,
119	Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico,
120	Ácido (R)-2-[4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico;
121	Ácido anti-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico;
122	Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico;
123	Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico,
124	Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
125	Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico;
126	Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
127	Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico;
128	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3-cloro-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida,
129	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-bencilcarbamoil-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;

130	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-etil]-benzamida;
131	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico;
132	Ácido (S)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
133	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico;
134	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-propiónico;
135	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-yodo-fenil)-propiónico;
136	Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico;
137	Éster metílico del ácido (S)-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
138	Ácido (S)-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
139	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1-fenilcarbamoil-etil]-benzamida;
140	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etil]-benzamida,
141	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico;
142	Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico;
143	Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;
144	Ácido (Z)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrílico,

145	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico;
146	Ácido (S)-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
147	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico;
148	Ácido (S)-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
149	Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico,
150	Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico,
151	Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico,
152	Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
153	Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico,
154	Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico;
155	Ácido (S)-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
156	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;
157	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;
158	Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico,
159	Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;

160	Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
161	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico;
162	Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico,
163	Éster etílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;
164	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico;
165	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico;
166	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico,
67	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico;
168	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico,
169	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida;
170	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida;
171	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico,
172	Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico;
173	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-cloro-benzamida;
174	Éster ter-butílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-

	propiónico;
175	Éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;
176	Éster dimetildimetilcarbamoilmetílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;

Los compuestos como se describen anteriormente pueden elaborarse para procesos dentro de la experiencia de la técnica y/o que se describen en los esquemas y ejemplos siguientes. Para obtener los varios

5 compuestos en la presente, se pueden emplear los materiales de partida que portan los sustituyentes finalmente deseados a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum

10 Press, 1973; y T.W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3a. ed., John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden removerse en una etapa subsiguiente conveniente empleando los métodos conocidos de la técnica. Alternativamente, puede ser necesario emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que puede ser

15 llevado a través del esquema de reacción y reemplazado según sea necesario con el sustituyente deseado. Tales compuestos, precursores, o profármacos también están dentro del alcance de la invención. Las reacciones pueden

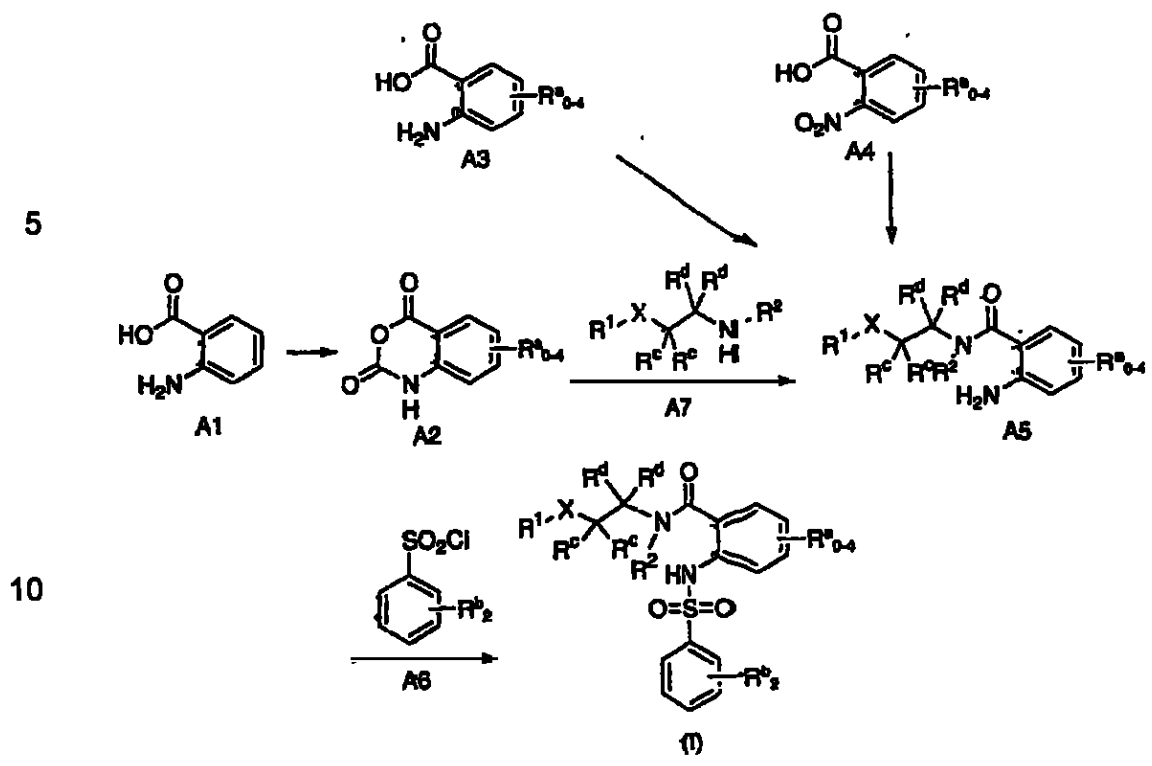
realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del solvente, y preferentemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse mediante varios esquemas de reacción. Las personas con experiencia en la técnica
5 reconocerán que ciertos compuestos se producen con más ventaja por medio de un esquema en comparación con otro.

CUADRO DE ACRONIMOS

Tetrahidrofurano	Acrónimo
Tetrahidrofurano	THF
N,N-Dimetilformamida	DMF
Sulfóxido de dimetilo	DMSO
Ter-Butilcarbamoilo	Boc
Cromatografía líquida a presión elevada	HPLC
Acetilo	Ac
Acetato de etilo	EtOAc
Ácido trifluoroacético	TFA
Cloruro metanosulfonílico	MsCl
Diclorometano	DCM
Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio	HATU
1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno	TBD
4-(Dimetilamino)piridina	DMAP

ESQUEMA A

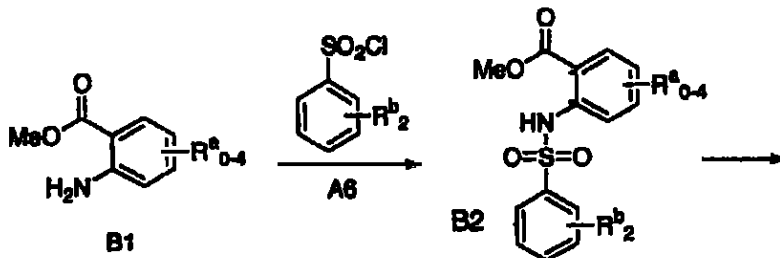


Con referencia al esquema A, un ácido aminobenzoico disponible comercialmente A1 reacciona con trifosgeno y base de Hünig para producir especies de anhídrido isatoico benzofusionado del gene A2. Varos anhídridos isatoicos A2 están disponibles comercialmente. Una amina es acilada con el anhídrido isatoico para producir una benzamida A5. La benzamida A5 también puede obtenerse de ácido antranílico A3 comercialmente disponible a través de acoplamiento de péptidos con aminas A7. La benzamida A5 puede obtenerse adicionalmente de ácido nitrobenzoico A4 comercialmente disponible a través de acoplamiento de péptidos con aminas A7, seguido por la reducción del grupo nitro. La benzamida A5 es

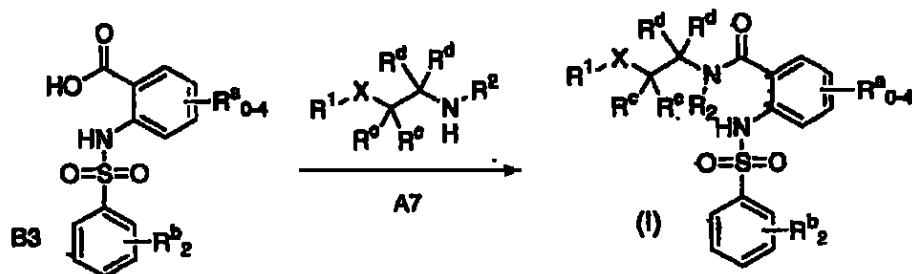
sulfonilada con un cloruro de arilo sulfonilo A6 para producir compuestos de aril sulfonamida (I).

ESQUEMA B

5



10

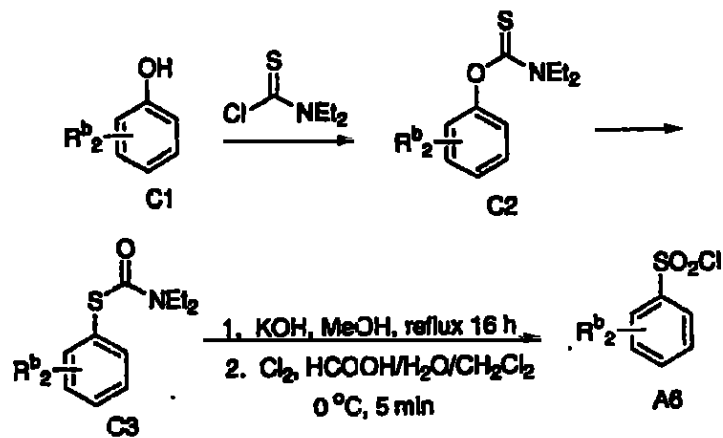


Con referencia al esquema B, antranilato de metilo B1 es sulfonilado con sulfonamida B2. el éster metílico (o cualquier otro éster alquílico) es hidrolizado al ácido B3. El ácido B3 experimenta acoplamiento péptido con la amina A7 bajo condiciones estándares para producir compuestos de la fórmula (I).

20

ESQUEMA C

5

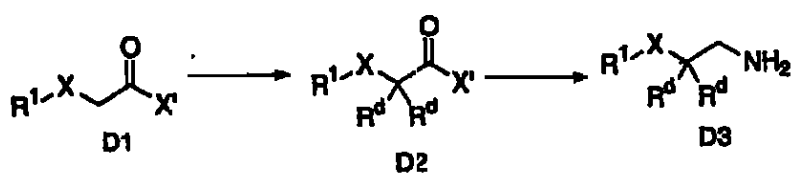


Con referencia al esquema C, el fenol C1 es acilado con cloruro de tionocarbonilo produciendo un tiocarbamato. El tiocarbamato se isomeriza por calentamiento para tiocarbamato C3, en donde se obtienen buenos rendimientos con calentamiento a 240°C durante aproximadamente 45 minutos. Finalmente, el tiocarbamato se saponifica al tiol correspondiente e inmediatamente después se oxida al cloruro de sulfonilo A6. Adicionalmente, algunos cloruros de sulfonilo pueden estar comercialmente disponibles.

Las aminas de la fórmula A7 pueden disponerse comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos descritos en los esquemas D-I

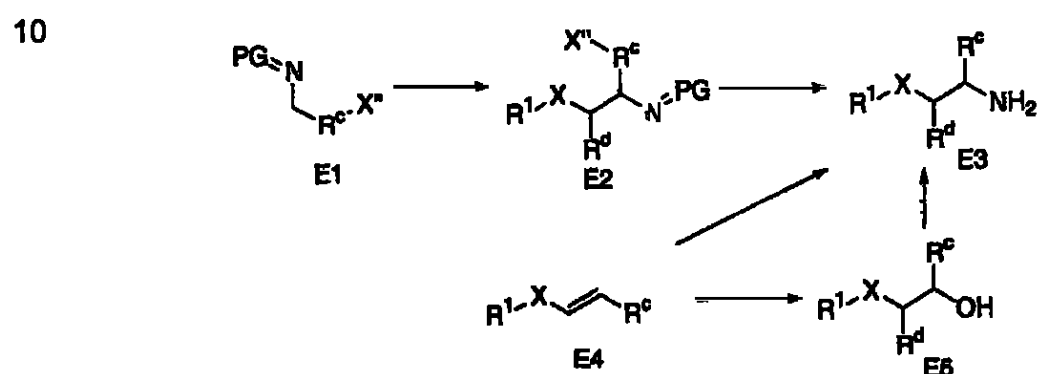
ESQUEMA D

20



Con referencia al esquema D, un ácido carboxílico o derivado del tipo D1 (en donde X' es OH, O-alquilo de C₁₋₄, un grupo protector, o un auxiliar quiral) es alquilado de manera simple o múltiple con un haluro activado que contiene el grupo R^d y subsiguientemente es convertido a una amina D3 por métodos bien conocidos en la técnica. En donde X' sea un auxiliar quiral, y en donde los sustituyentes R^d difieren entre sí, se obtienen productos particulares no racémicos.

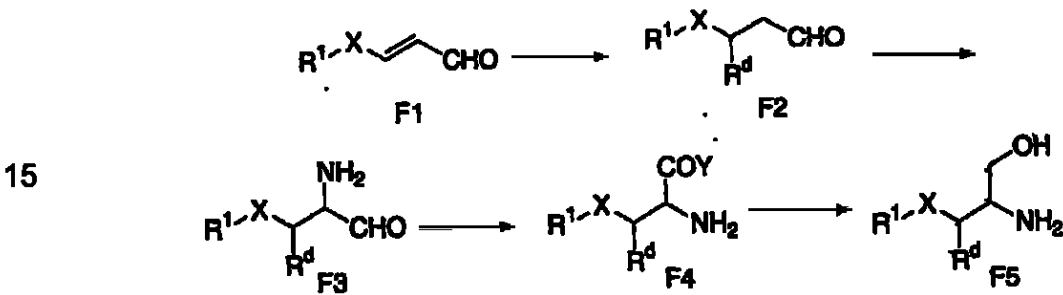
ESQUEMA E



Con referencia al esquema E, una amina del tipo E1 se convierte a E3 vía alquilación con un electrófilo que contiene R^d, seguido por la remoción de X'', si fuera necesario. X'' está ausente o es un grupo protector o un auxiliar quiral. El grupo amina "N=PG" puede ser una amina libre, o una amina adecuadamente protegida tal como una amina protegida por Boc u otro carbamato, o una imina tal como la derivada de benzofenona. En el caso en el que X'' es un grupo quiral director, también puede producirse E2 y E3 no racémicos. En donde R^c-X'' sea un éster t-butílico, la alquilación puede

realizarse en presencia de un catalizador quiral para producir E2 y E3 no racémico. Una modalidad particular se describe en el Ejemplo 174. Preferentemente, dicha alquilación se realiza en presencia de bromuro de O-alil-N-(9-antracenilmetil)-cinconidinio, a temperatura reducida, y con una base adecuada tal como CsOH·H₂O. Alternativamente, el alqueno E4 es convertido directamente a E3 vía la adición de los grupos R^d y amoniaco o un equivalente de amoniaco a través de la doble ligadura. Alternativamente, el alqueno E4 es convertido en una forma similar a alcohol E5, y subsiguientemente a una amina E3 usando métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

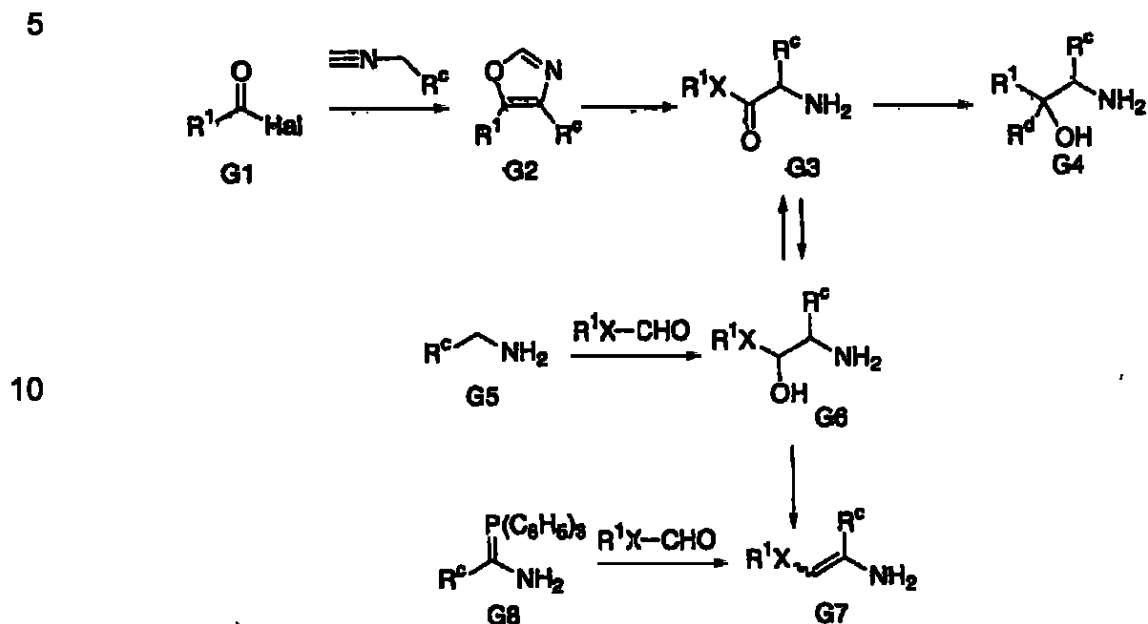
ESQUEMA F



Con referencia al Esquema F, R^d se introduce a un aldehído insaturado (F1) por la adición 1,4 para proporcionar F2. Después, un aldehído de fórmula F2 es aminado electrofílicamente para formar un amino aldehído F3. La oxidación y funcionalización del aldehído produce un derivado de ácido carboxílico tal como F4, en donde Y es OH, O-alquilo de C₁₋₄, o N(R^y)(R^z). Un

análogo de ácido carboxílico de fórmula F4 puede reducirse subsiguientemente al alcohol primario correspondiente F5

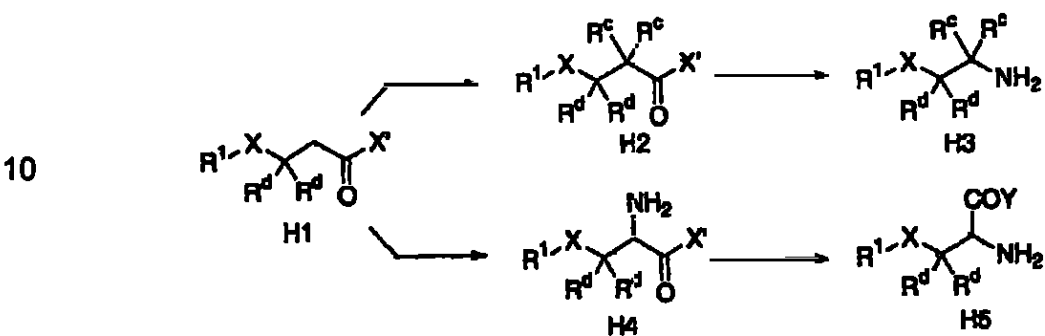
ESQUEMA G



Con referencia al Esquema G, un derivado de ácido carboxílico tal como un haluro ácido G1 en donde Hal es preferentemente cloruro, reacciona con un isonitrilo para proporcionar oxazol G2. El oxazol es hidrolizado entonces a una amino cetona de fórmula G3, en donde X es un enlace. G3 a su vez, es modificada vía la adición de R^d al carbonilo para formar G4, o reducirse a G6 (en donde X es un enlace) usando métodos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, la reducción de una cetona de tipo G3 a un alcohol de tipo G6 se realiza después de que una ceto amina G3 se acopla a la porción antranílica como se describe en los esquemas A y B. Una amina de tipo G5, o un análogo protegido con nitrógeno se condensa con un

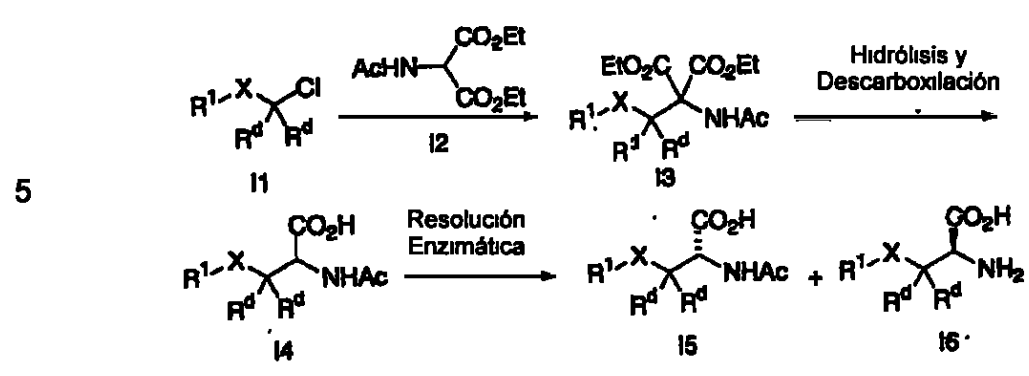
aldehído adecuado (en donde X es alquilo de C₁₋₂ o un enlace) para formar un amino alcohol G6. Un alqueno G7 puede prepararse por deshidratación de amina G6 ó por condensación de un aldehído con una amina derivada, o un análogo protegido con nitrógeno, del tipo G8 (preferentemente, en donde G8 es un iluro fosforoso).

ESQUEMA H



Con referencia al esquema H, la alquilación simple o múltiple de un derivado de ácido carboxílico H1 proporciona H2, el cual es convertido a amina H3 usando métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. El sustituyente X' es como se definió líneas arriba Alternativamente, el derivado de ácido carboxílico H1 es aminado para proporcionar la amina H4 usando métodos bien conocidos en la técnica. La conversión de H4 al derivado de aminoácido H5 proporciona los compuestos de la Fórmula (I) en donde Y se definió anteriormente Cuando X' sea un auxiliar quirral, pueden obtenerse ciertos productos no racémicos.

ESQUEMA I



Con referencia al Esquema I, la alquilación de un derivado de

10 ácido 2-amino malónico protegido 12 con un cloruro de alquilo u otro agente de alquilación 11, en presencia de una base tal como NaOEt, proporciona diaésteres 13. La hidrólisis y la descarboxilación usando métodos estándares proporciona los aminoácidos 14. La desacetilación con una enzima adecuada, tal como acilasa del *Aspergillus* genus, permite la separación de 15 e 16 no

15 racémicos. El material deseado puede procesarse adicionalmente de acuerdo con los esquemas anteriores para proporcionar compuestos de la Fórmula (I). Una modalidad particular se muestra en el Ejemplo 1 del intermedio. Una resolución enzimática se realiza preferentemente con las siguientes condiciones: en agua, a un pH de aproximadamente 8, en presencia de CoCl₂

20 y a 40°C. Preferentemente, el enantiómero "L" (16) se obtiene en más de 90% ee. Más preferentemente, el enantiómero "L" (16) se obtiene en más de 95% ee. Aún con más preferencia el enantiómero "L" (16) se obtiene en más de 99% ee.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden convertirse a sus sales correspondientes usando métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, las aminas de Fórmula (I) pueden tratarse con ácido trifluoroacético, HCl, o ácido cítrico en un solvente tal como MeOH para proporcionar las formas de sales correspondientes. Los ácidos de Fórmula (I) pueden tratarse con NaOH o KOH para proporcionar las formas de sales correspondientes.

Los compuestos preparados de conformidad con los esquemas descritos anteriormente pueden obtenerse como enantiómeros simples, diaestereómeros, o regioisómeros, o como mezclas racémicas o mezclas de enantiómeros, diaestereómeros, o regioisómeros. En donde se obtengan las mezclas regioisoméricas o diaestereoméricas, se pueden separar isómeros usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización. En donde se obtengan mezclas de enantiómeros racémicos (1:1) y no racémicos (que no es 1:1), pueden separarse enantiómeros simples usando métodos de separación convencionales conocidos para alguien con experiencia en la técnica. Los métodos de separación particularmente útiles pueden incluir cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales de diaestereoméricas, o derivación en aductos diaestereoméricos seguidos por separación.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente

convertibles in vivo al compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los varios trastornos descritos con un compuesto de Fórmula (I) o con un compuesto que se convierte a un compuesto de la Fórmula (I) in vivo después de administrar a un paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación e derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Beaumont; Webster, R.; Gardner, I.; Dack, K. Curr. Drug Metab 2003, 4, 461-485; Mizen, L.; Burton, G. Pharm. Biotechnol. 1998, 11, 345-365. Además de los profármacos, la invención proporciona las sales, ésteres, amidas, y otras formas protegidas o derivadas de los compuestos descritos

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención son aquellas que son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden incluir también el uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales, ésteres, y amidas farmacéuticamente aceptables de compuestos de conformidad con la presente invención se refieren a aquellas formas de sales, ésteres, y de amidas de los compuestos de la presente invención que serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellas que no son tóxicas y que afectarían favorablemente las propiedades

farmacocinéticas de dichos compuestos de la presente invención. Aquellos compuestos que tienen propiedades farmacocinéticas favorables serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellos que no son tóxicos y que poseen tales propiedades farmacocinéticas para proporcionan suficiente palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, más prácticos en naturaleza, que también son importantes en la selección, son el costo de las materias primas, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad y fluidez de la droga másica resultante.

Ejemplos de ácidos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico,

ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pantoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

Los compuestos de la presente invención que contienen protones ácidos pueden convertirse a sus formas de sales metálicas no tóxicas o de adición de amina terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, que pueden prepararse por tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc, o hidróxido de sodio); y sales de amina hechas con bases orgánicas (por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etiléndiamina, isopropilamina, N-metilglucamina, hidrabortina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, dietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-

amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina). Véase, por ejemplo, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm. Sci, 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use; Stahl P.H., Wermuth, C.G, Eds.; Wiley-VCH y VHCA Zurich, 2002, que se
5 incorporan aquí como referencia.

Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables son aquellas que están dentro de una relación de beneficio/riesgo razonable, efectivas farmacológicamente y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad indebida, irritación, o respuesta alérgica. Las amidas
10 representativas farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen aquellas derivadas de amoniaco, aminas primarias de alquilo de C₁₋₆ y aminas secundarias de di(alquilo de C₁₋₆). Las aminas secundarias incluyen porciones de anillos heterocíclicos o heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos
15 adicionales. Las amidas preferidas se derivan de amoniaco, aminas primarias de alquilo de C₁₋₃, y aminas de di(alquilo de C₁₋₂).

Los ésteres farmacéuticamente representativos de la invención incluyen alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₆₋₇, fenilo, fenilo sustituido, y ésteres de fenil alquilo de C₁₋₆. Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos
20 Además, ejemplos de ésteres adecuados incluyen ésteres en los que uno o más substituyentes carboxilo se reemplazan con p-metoxibenciloxi-carbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxi-carbonilo, 9-antriloxicarbonilo, CH₃SCH₂COO-, tetrahidrofur-2-iloxicarbonilo, tetrahidropiran-2-iloxi-carbonilo, fur-2-

iloxicarbonilo, benzoilmetoxi-carbonilo, p-nitrobenciloxi-carbonilo, 4-
 piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo, 2,2,2-
 tribromoetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, t-amiloxi-carbonilo.
 Difenilmetoxicarbonilo, trifenilmetoxicarbonilo, adamantiloxi-carbonilo, 2-
 5 benciloxifeniloxicarbonilo, 4-metiltiofeniloxicarbonilo, o tetrahidropiran-2-
 iloxicarbonilo.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas
 CCQ1/CCQ2 duales. Un antagonista CCQ1/CCQ2 dual es útil en métodos
 para tratar un trastorno mediado por el receptor de CCQ1 ó CCQ2. Los
 10 compuestos de la presente invención pueden por lo tanto ser útiles en
 métodos para tratar o prevenir el dolor, la dependencia de drogas, la
 ansiedad, ataque de pánico, trastornos pancreáticos, trastornos de secreción,
 trastornos de motilidad gastrointestinal, enfermedad de intestino funcional,
 cólico biliar, cáncer, trastornos de alimentación (incluyendo, por ejemplo,
 15 anorexia), enfermedades de reflujo (incluyendo, por ejemplo, enfermedad de
 reflujo esofageal y enfermedad de reflujo no erosivo), úlceras
 gastroduodenales, esofagitis del reflujo, úlceras pépticas, esófago de Barret,
 hiperplasia de células G, anemia perniciosa y síndrome de Zollinger-Ellison El
cáncer. incluye, por ejemplo, cáncer del páncreas, adenocarcinoma
 20 pancreático, tumores pancreáticos, y tumores gástricos.

Particularmente, los antagonistas de CCQ1/CCQ2 duales son
 útiles en métodos para tratamiento o prevención de adenocarcinoma
 pacreático, dolor, enfermedad de reflujo gastro-esofageal, enfermedad de

reflujo no erosivo, anorexia, pancreatitis, úlceras gastroduodenales, esofagitis de reflujo, ansiedad, cáncer del colon, úlceras pépticas, tumores pancreáticos y tumores gástricos.

Dichos métodos de tratamiento y prevención comprenden la
5 etapa de administrar a un mamífero que padece de ello de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en composiciones farmacéuticas para tratar pacientes (humanos y otros mamíferos) con trastornos mediados por los receptores de CCQ1 y CCQ2. por
10 lo tanto, la invención comprende composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Una composición de la invención puede incluir además al menos algún otro agente terapéutico (por ejemplo, una combinación de formulación o combinación de agentes activos formulados en
15 forma diferente para uso en un método de terapia de combinación).

La presente invención también comprende métodos de uso o preparación o de formulación de tales composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos convencionales y técnicas de composición conocidas por
20 aquellos con experiencia en la técnica de preparación de formas de dosificación. Se anticipa que los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, rectal, tópica, u ocular, o por inhalación. Las preparaciones pueden diseñarse para proporcionar liberación lenta del

ingrediente activo La preparación puede estar en forma de tabletas, cápsulas, saquitos, frascos, polvos, gránulos, comprimidos, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Preferentemente, los compuestos pueden administrarse por infusión intravenosa o administración tópica, pero
5 más preferentemente por administración oral.

Para administración oral, los compuestos de la invención puede proporcionarse en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión, o suspensión. Las tabletas para uso oral pueden incluir el ingrediente mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales
10 como diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes ligantes, agentes lubricantes, agentes suavizantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservadores. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonado de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares; los excipientes
15 orales líquidos típicos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Almidón, polivinil-pirrolidona, glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina, y ácido alginico son agentes desintegradores adecuados. Los agentes ligantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea,
20 las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o puede recubrirse con un recubrimiento entérico. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las cuales el

ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido, semisólido, o líquido, y cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo se mezcla con agua, un aceite tal como aceite de maní o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono o diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilén glicol 400, o propilenglicol.

Los líquidos para administración oral pueden ser suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden estar presentes como un producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes del uso. Las composiciones de dicho líquido pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metil celulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de magnesio y similares); vehículos no acuosos, que incluyen aceites (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservadores (por ejemplo, p-hidrobenczoato metilo o propilo o ácido sórbico), agentes humectantes tales como lecitina; y, si es necesario, agentes saborizantes o de coloración.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por rutas no orales. Las composiciones pueden formularse para administración rectal tal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea, los compuestos de la invención se proporcionarán en general en soluciones acuosas estériles o suspensiones, amortiguadas con una solución tampón a un pH

apropiado e isotonicidad o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos aceptables incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico, Tales formas estarán presente en dosis unitarias tales como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis

5 múltiples tales como frascos de los cuales puede extraerse la dosis apropiada, o en una forma sólida o pre concentrado que puede usarse para preparar una formulación inyectable. Otro modo de administración de los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para efectuar el suministro transdérmico. Los compuestos de la presente invención también pueden

10 administrarse por inhalación, vía las rutas nasal u oral usando una formulación de spray que consiste del compuesto de la invención y un soporte adecuado

Se conocen los métodos en la técnica para determinar dosis efectivas para propósitos terapéuticos (tratamiento) y profiláctico (preventivo) para las composiciones farmacéuticas o las combinaciones de drogas de la

15 presente invención, ya sea que estén formuladas o no en la misma composición. El nivel de dosis específica requerido para cualquier paciente particular dependerá de varios factores, incluyendo severidad de la condición que es tratada, la vía de administración, y el peso del paciente. Para propósitos terapéuticos, "dosis efectiva" se refiere a la cantidad de cada

20 compuesto activo o agente farmacéutico, solos o en combinación que provocan la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal, o humano que está siendo visto por un investigador, veterinario, doctos médico, o otro clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno

que está siendo tratado. Para propósitos profilácticos (es decir, prevención o inhibición del inicio o avance de un trastorno), el término "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que inhibe en un sujeto el principio o avance de un trastorno que está siendo visto por un investigador, veterinario, doctor médico, u otro clínico, cuyo retraso del trastorno es mediado, el menos en parte por la modulación de los receptores de CCQ1 y CCQ2. Los métodos de terapia de combinación incluyen: coadministración de una formulación simple que contiene todos los agentes activos, esencialmente administración contemporánea de más de una formulación; y administración de dos o más agentes activos formulados separadamente.

Se anticipa que la dosis diaria (ya sea administrada como una sola dosis o como dosis divididas) estarán en el rango de 0.01 a 1000 mg por día, en forma más normal de 1 a 500 mg por día, y de manera mucho más normal de 10 a 200 mg por día. Expresado como una dosificación por unidad de peso corporal, una dosis típica se esperará que esté entre 0.0001 mg/kg y 15 mg/kg, especialmente 0.01 mg/kg y 7 mg/kg, y más especialmente entre 0.15 mg/kg y 2.5 mg/kg.

Preferentemente, las dosis orales varían de aproximadamente 0.05 a 200 mg/kg diarios, tomados en 1 a 4 dosis separadas. Algunos compuestos de la invención pueden dosificarse oralmente en el rango de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg/día, otros pueden dosificarse en 0.05 a aproximadamente 20 mg/día, incluso otros pueden

dosificarse en 0.1 a aproximadamente 10 mg/día. Las dosis de infusión pueden variar de aproximadamente a 1000 µg/kg/min de inhibidor, mezclados con un portador farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de droga al vehículo

5

EJEMPLOS

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan la invención. Solamente pretenden sugerir un método para practicar la invención. Aquellos con experiencia en la técnica pueden encontrar otros métodos para practicar la invención, que son obvios para ellos. Sin embargo, esos métodos se consideran que están dentro del alcance de la presente invención.

Se realizó HPLC preparativa de fase inversa en un instrumento Gilson®, usando una columna YMC-Pack ODS-A, 5 µm, 74x30 mm, con una velocidad de flujo de 10 ml/min, y detección en λ 220 y 254 nm. El gradiente fue de 20 a 99% acetonitrilo/agua/0.05% de TFA durante 20 minutos.

Para HPLC analítica de fase inversa, se utilizó un Hewlett Packard 1100, con una columna Agilent ZORBAX® C8, 5 µm, 4.6x150 mm, una velocidad de flujo de 1 ml/min, y una detección en λ 220 y 254 nm. El gradiente fue de 1 a 99% de acetonitrilo/agua/0.05% de TFA durante 8 min.

Se obtuvieron espectros de masa en un Agilent Serie 1100 MSD usando ionización de electroaspiración (ESI, por sus siglas en inglés) en modos

positivo o negativo según se indica. La masa calculada (Calcd) corresponde a la masa exacta.

Se obtuvieron espectros de RMN en un espectrómetro Bruker modelo DPX 400 (400 MHz) o DPX500 (500 Mhz). El formato de los datos de ¹H RMN son: desplazamiento químico en ppm hasta el campo de la referencia del tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración)

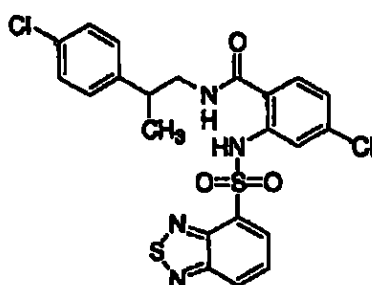
Se realizó cromatografía en fase normal usando cartuchos Isco® RediSep™ de 4, 12, 40 ó 120 g a presión media.

Se realizaron análisis elementales por medio de NuMega Resonance Labs, Inc., San Diego, California

Cuando las soluciones estuvieron "concentradas" se concentraron bajo presión reducida usando un evaporador rotatorio.

15

EJEMPLO 1



20

(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-
propil]-benzamida

A. Éster metílico del ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico. A una solución de 2-amino-4-clorobenzoato de metilo (7.0 g, 37.7 mol) en DCM (75 ml) a temperatura ambiente (rt, por sus siglas en inglés) se agregó 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazol (9.45 g, 39.6 mmol), piridina (9.1 ml, 112 mmol) y DMAP (0.23 g, 1.88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se vertió en HCl 1 N (200 ml), y se extrajo con DCM (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash (hexanos/EtOAc) para proporcionar la sulfonamida principal como un sólido bronceado (11.65 g, 80%). MS (ESI⁻). masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 383.8; m/z encontrado, 382 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 11.38 (s, 1H), 8.40 (dd, $J=7.2, 1.2$, 1H), 8.24 (dd, $J=8.8, 1.2$, 1H), 7.8 (d, $J=8.4$, 1H), 7.76 (d, $J=2.0$, 1H), 7.74 (dd, $J=8.8, 7.2$, 1H), 6.94 (dd, $J=8.4, 2.0$, 1H), 3.92 (s, 3H). Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, C, 43.81; H, 2.63, N, 10.95. Encontrado, C, 44.19; H, 3.00, N, 11.23.

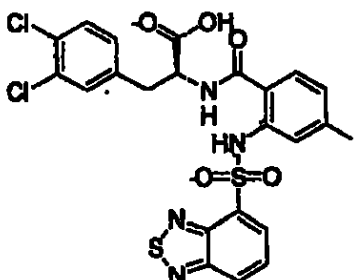
B. Ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico. A una suspensión agitada de Éster metílico del ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico (2.0 g, 5.2 mol) en THF (12 ml) a temperatura ambiente se agregó LiOH (2 M en agua, 10 ml) La mezcla naranja resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, después se vertió en HCl 0.5 N (150 ml) provocando precipitación del ácido benzoico deseado. Después de agitar la mezcla varios minutos hasta la precipitación completa, el producto se recolectó por filtración por

succión y se secó con aire para dar el ácido como un sólido bronceado (1.87 g, 97%). MS (ESI-): masa calculada para $C_{13}H_8ClN_3O_4S_2$, 369.8; m/z encontrado, 368 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 11.22 (s, 1H), 8.43 (dd, J=7.2, 1.0, 1H), 8.26 (dd, J=8.8, 1.0, 1H), 7.90 (d, J=8.8, 1H), 7.8 (d, J=2.0, 1H), 7.75 (dd, J=8.8, 7.2, 1H), 6.99 (dd, J=8.8, 2.0, 1H). Análisis calculado para $C_{13}H_8ClN_3O_4S_2$, C, 42.22; H, 2.18, N, 11.36. Encontrado, C, 41.92; H, 2.50, N, 11.38.

C. (±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-benzamida. A una solución de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico (0.030 g, 0.081 mmol) en una mezcla de THF (0.12 ml) y DMF (0.60) a temperatura ambiente se agregó piridina (0.020 ml, 0.25 mmol) seguido por HATU (0.062 g, 0.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en un agitador. Se agregó hidrocloruro de (±)-2-(4-clorofenil)-propilamina (0.035 g, 0.17 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig; 0.030 ml, 0.17 mmol) (La base de Hünig puede omitirse cuando se usa la base libre de la amina). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se agregó TFA (0.050 ml) para apagar la reacción. La mezcla se diluyó con DMF (1 ml) y la amida producto se obtuvo por purificación de la mezcla resultante por HPLC preparativa de fase inversa. La amida principal se obtuvo como un sólido (27 mg, 64%). HPLC. R_T= 10.10 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_3S$, 520.02; m/z encontrado, 519/521 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), 11.53 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.35 (dd, J=7.0, 1.0, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 1.0, 1H), 7.71 (dd, J=8.8, 7.0,

1H), 7.70 (d, J=2.0, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.95 (dd, J=8.4, 1H), 6.88 (dd, J=8.4, 2.0, 1H), 5.79-5.74 (br m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.31 (d, J=7.0, 3H)

5

EJEMPLO 2

10

Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico

A Hidrocloruro de éster metílico del ácido 2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico. A una solución agitada de ácido (S)-2-terbutoxicarbonilamina-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico (0.67 g, 2.00 mmol) en MeOH (13 ml) a 0°C se agregó SOCl₂ (0.29 ml, 4.00 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar y se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró para proporcionar el producto como un sólido blando (0.56 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 8.66 (br s, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.26 (dd, J=8.2, 1.9, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 2H).

B. Éster metílico del ácido (S)-2-(2-amino-4-yodo-benzoilamino)-

3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico. Una solución de ácido 4-yodo-2-nitrobenzoico (0.35 g, 1.20 mmol) disuelto en SOCl_2 (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h.

La mezcla se concentró y el líquido resultante se disolvió en DMF (5 ml). Se

5 agregaron DMAP (161 mg, 1.32 mmol) y hidrocloruro de éster metílico del ácido 2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico (0.37 g, 1.32 mmol) y la solución

se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió

en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se

secaron (MgSO_4), y se concentraron para proporcionar el producto crudo

10 como un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía flash (hexanos/EtOAc) para dar el producto como un aceite incoloro (50%, 313 mg).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 7.59 (d, $J=8.1$, 2H), 7.37 (d, $J=8.2$, 1H), 7.28 (d, $J=2.0$, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$, 1H), 7.04 (dd, $J=8.2$, 2.0, 1H), 6.49 (d, $J=7.4$, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.33-3.17 (m, 2H).

15 C. Éster metílico del ácido (S)-2-(2-amino-4-yodo-benzoilamino)-

3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico Se disolvió éster metílico del ácido (S)-2-(2-

amino-4-yodo-benzoilamino)-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico (313 mg, 0.60 mmol) en 1:1 de EtOAc/DCM (6 ml) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.68 g, 2.99 mmol). La

mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se

20 agregó NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml.). La mezcla se filtró a través de una

almohadilla de tierra diatomácea y se enjuagó con agua copiosa y DCM. La

capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), y se concentró para proporcionar

el producto deseado como un aceite incoloro (187 mg, 63%) MS (ESI-); masa

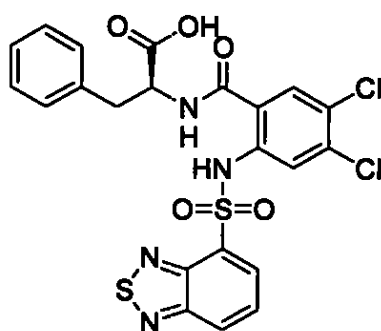
calculada para $C_{17}H_{15}Cl_2IN_2O_3$, 593.1; m/z encontrado, 492 $[M-H]^-$, 531 $[M+K]^+$
 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), 7.36 (dd, $J=8.2$, 1H), 7.22 (d, $J=1.9$, 1H), 7.09-
 7.07 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 3H), 6.48 (dd, $J=7.1$, 1H), 4.98 (q, $J=5.6$, 1H), 3.80
 (s, 3H), 3.25-3.11 (m, 2H).

- 5 D Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-
sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico. A una
 solución de éster metílico del ácido (S)-2-(2-amino-4-yodo-benzoilamino)-3-
 (3,4-dicloro-fenil)-propiónico (39 mg, 0.079 mmol) en DCN (1 ml) se agregó 4-
 clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazol (37 mg, 0.158 mmol) y piridina (30 μ l,
 10 0.0371 mmol) La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura
 ambiente, después se agregó resina tris(2-aminoetil)amina unida por
 polímero. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y la resina se
 removió por filtración y se enjuagó con DCM. La resina de TBD metil
 poliestireno se agregó después y la mezcla se agitó durante 2 h. El líquido se
 15 drenó y la resina se lavó con DCM (3x). Se agregó una solución de 10% de
 TFA en DCM (3 ml) a la resina y la mezcla se agitó durante 1.5 h. La resina se
 removió por filtración, se lavó con 10% de TFA en DCM y el filtrado se
 concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (55
 mg, 99%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$); 11.10 (s, 1H), 8.36 (dd, $J=7.0$, 0.8, 1H),
 20 8.24 (dd, $J=8.8$, 0.8, 1H), 8.02 (d, $J=1.5$, 1H), 7.75 (dd, $J=8.8$, 7.1, 1H), 7.37-
 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, $J=2.0$, 1H), 6.96 (d, $J=8.3$, 1H), 6.92 (dd, $J=8.2$, 2.0, 1H),
 6.67 (d, $J=7.3$, 1H), 4.96 (q, $J=5.7$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H).

E. Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico. A éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico (55 mg, 0.079 mmol) en 2 l de agua/THF (3 ml) se agregó

5 LiOH·2H₂O (7 mg, 0.158 mmol). La solución amarilla se agitó durante 2 horas y después se agregó HCl acuoso al 20% (2 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el producto deseado como un sólido blanco (41 mg, 76%). HPLC. R_T = 9.77 min. MS (ESI-)· masa calculada para

10 C₂₂H₁₅Cl₂N₄O₅S₂, 677.3, m/z encontrado, 676 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 11.22 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.0, 1H), 8.12 (d, J=8.8, 1H), 7.98 (d, J=0.8, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 7.3, 1H), 7.33 (d, J=8.2, 1H), 7.22 (d, J=8.2, 1H), 7.02 (d, J=8.2, 1.6, 1H), 6.93 (d, J=8.3, 1H), 6.73 (d, J=7.3, 1H), 4.99 (q, J=6.3, 1H), 3.31 (dd, J=14.2, 5.7, 1H), 3.2 (dd, J=14.2, 5.7).

EJEMPLO 3

Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-fenil-propiónico

10 **A Éster monometílico del ácido 4,5-dicloroftálico.** A una suspensión agitada de anhídrido 4,5-dicloroftálico (15.0 g, 69.1 mmol) en MeOH (1 L) se agregó NaOMe (5.40 g, 100 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 100 ml, y después se vertió

15 en HCl 0.5 N (1 L) provocando la precipitación del producto. El polvo blanco resultante se recolectó por filtración por succión, se lavó con agua, y se secó a vacío para dar 17.1 g (99.5%) del éster monometílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

B. 2-Amino-4,5-diclorobenzoato de metilo. Una suspensión de

20 éster monometílico del ácido 4,5-dicloroftálico (17 g, 69 mmol) en SOCl_2 (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite formó un azeótropo con tolueno (5x5 ml), dejando un cloruro ácido como un líquido amarillo. ^1H RMN

(400 MHz, CDCl_3); 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.95 (s, 3H). El cloruro ácido crudo se agitó en acetona seca (400 ml) a 0°C como una solución de NaN_3 (18.0 g, 277 mol) en agua (120 ml) se agregó por goteo, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C . Después de que se terminó la adición, la
5 mezcla de reacción naranja se agitó 1 h a 0°C . La mezcla se concentró sin calentamiento. El residuo se dividió entre agua y DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar la azida de acilo cruda como un sólido bronceado. ^1H RMN indicó que el éster metílico de azida de acilo se contaminó con otros 3 componentes menores no
10 identificados. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.94 (s, 3H). El sólido bronceado crudo se suspendió en una mezcla de ácido acético (240 ml) y agua (120 ml) y se calentó a reflujo por 1 h. ocurrió una rápida evolución de gas. La suspensión se concentró, y el sólido resultante se recolectó por filtración por succión y se lavó con agua. El sólido crudo se agitó
15 en tolueno y se filtró. El filtrado se concentró para obtener un sólido blanco (9.10 g, aprox. 54%, 91% de pureza por ^1H RMN). El aminobenzoato se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 7.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.77 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H).

C. Ácido 2-amino-4,5-diclorobenzoico. Se disolvió 2-amino-4,5-
20 diclorobenzoato de metilo (2.1 g, 9.41 mmol) en THF (15 ml) y se agregó agua (30 ml). Se agregó LiOH (0.79 g, 18.3 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El producto se precipitó por adición de HCl acuoso al 10% (30 ml) y se separó por filtración por succión. El sólido blanco

se secó a vacío (1.6 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7.78 (s, 1H), 7.01 (s, 1H)

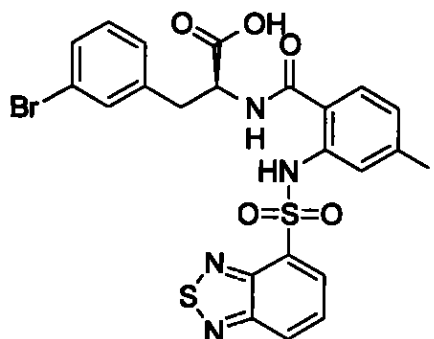
D. Anhídrido 3,4-dicloroisatoico. Se disolvió ácido 2-amino-4,5-diclorobenzoico (1.5 g, 7.28 mmol) en 1:1 de DCM/THF (20 ml) y se enfrió a 0°C se agregó fosgeno (20% en tolueno, 5.4 ml, 8.00 mmol) y base de Hunig (2.54 ml, 14.6 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche y se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (3x) y EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido blanco (1.6 g, 92%). HPLC: $R_T = 8.10$ min. MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_3\text{Cl}_2\text{NO}_3$, 232.0, m/z encontrado, 231 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 11.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 1H).

E. Éster metílico del ácido 2-(2-amino-4,5-dicloro-benzoilamino)-3-fenil-propiónico. Se disolvió anhídrido 3,4-dicloroisatoico (147 g, 0.634 mmol) en DMF (2 ml). Se agregaron hidrocloreto de éster metílico de (L)-fenilalanina (159 mg, 0.697 mmol) y DMAP (85 mg, 0.697 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron para proporcionar el producto crudo. El sólido crudo se purificó por cromatografía flash (hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (150 mg, 68%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.27-7.21 (m, 5H), 7.07-

7.05 (m, 2H), 6.30 (d, J=7.2, 1H), 5.44 (br s, 2H), 4.95-4.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 2H).

F. Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-fenil-propiónico. Este compuesto se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-(2-amino-4,5-dicloro-benzoilamino)-3-fenil-propiónico y de cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo como en el Ejemplo 2, Partes D y E. HPLC: $R_T = 10.10$ min MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{22}H_{16}Cl_2N_4O_5S_2$, 551.4, m/z encontrada, 550 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.11 (s, 1H), 8.33 (dd, J=7.1, 0.9, 1H), 8.20 (dd, J=8.8, 0.8, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.8, 7.1, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (dd, J=7.4, 1.7, 1H), 6.42 (d, J=7.5, 1H), 5.00 (dd, J=13.3, 6.0, 1H), 3.32 (dd, J=14.1, 5.7, 1H), 3.23 (dd, J=14.1, 6.1, 1H).

EJEMPLO 4



Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-iodo-benzoilamino]-3-(3,4-bromo-fenil)-propiónico

A. Glicinamida de (1R,2R)-Pseudoefedrina hidratada. A un matraz de fondo redondo de tres cuellos secado en flama se agregó (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina (10 g, 60.5 mmol), hidrocloreuro de éster metílico de glicina (9.9 g, 78.7 mmol), y THF (90 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se agregó t-butoxido de litio (6.8 g, 84.7 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua (1590 ml) y se removió el THF al vacío. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas combinadas se secaron (K_2CO_3), se filtraron, y concentraron. Se agregó THF caliente (50 ml) para disolver el residuo y agregó agua (2 ml). La mezcla se dejó en reposo durante toda la noche. Se formó un sólido blanco y se recuperó por filtración por succión. El producto se lavó con Et_2O y se secó (10.2 g, 70%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, relación de 1:1 de rotámetros); 7.42-7.28 (m, 5H), 4.65-4.52 (m, 1.5H), 3.95-3.83 (m, 0.5H), 3.71 (d, $J=15.6$, 0.5H), 3.45 (d, $J=16.9$, 1.7, 1H), 3.37 (d, $J=17.0$, 0.5H), 2.97 (s, 1.5H), 2.79 (s, 1.5H), 1.85 (br s, 3H), 1.09 (d, $J=6.8$, 1.5H), 0.99 (d, $J=6.8$, 1.5H).

B. 2-Amino-3-(3-bromo-fenil)-N-((2R)-hidroxi-(1R)-metil-2-fenil-etil)-N-metil-propionamida. Se cargó un matraz secado en flama con LiCl (100 mg, 2.44 mmol). El matraz se lavó con descargas de N_2 y se agregó glicinamida de (1R,2R)-pseudoefedrina hidratada (1.0 g, 4.17 mmol). Los reactivos sólidos se disolvieron en THF (20 ml), se enfriaron a $0^\circ C$, y se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS; 1 M en THF, 13.3 ml, 13.3 mmol). La solución amarilla brillante se agitó durante 1 hora y después se

agregó bromuro de 3-bromo bencilo (1.25, 5.00 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 0°C y se agregó HCl 1 M (200 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1 M (3x). Todas las capas acuosas se combinaron, se enfriaron a 0°C, y se basificaron hasta un pH de 14 con NaOH acuoso al 14%. Las capas acuosas se extrajeron con DCN (4x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (232 mg, 14%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 8.39 (br s, 1H), 8.17 (br s, 2H), 7.30-7.16 (m, 7H), 7.08-6.97 (m, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.25 (d, J=9.7, 1H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.48 (d, J=6.9, 3H).

C. Ácido (S)-3-(3-bromo-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico Una suspensión de 2-amino-3-(3-bromo-fenil)-N-((2R)-hidroxi-(1R)-metil-2-fenil-etil)-N-metil-propionamida (232 mg, 0.593 mmol) en NaOH 1M (1.2 ml) y agua (1.2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, con lo cual la solución transparente se enturbió. Se agregó agua (10 ml) y la solución se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. Las capas acuosas se volvieron a extraer con DCM, después se combinaron y se concentraron hasta aprox. 5 ml. E agregaron NaHCO₃ (100 mg, 1.19 mmol) y dioxano (10 ml) La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó bicarbonato de di-ter-butilo (0.24 ml, 1.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se dejó

calentar hasta la temperatura ambiente. Se agregó agua (20 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ acuoso al 2%. Las capas acuosas combinadas se acidificaron hasta un pH de 3.5 con ácido cítrico acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el producto como un aceite transparente e incoloro (38 mg, 17%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃; relación de 1.7:1 de rotámetros); 7.40-7.33 (m, 3.2H), 7.12-7.20 (m, 3.2H), 6.69 (d, J=6.8, 0.6H), 5.00 (d, J=7.8, 1H), 4.62-5.54 (m, 1H), 4.48-4.34 (m, 0.6H), 3.26-3.12 (m, 1.6H), 3.10-2.84 (m, 1.6H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (s, 5.4H).

D. Hidrocloruro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3-bromo-fenil)-propiónico. Se trató ácido (S)-3-(3-bromo-fenil)-2-terbutoxicarbonilamino-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para dar un sólido blanco. MS (ESI+). masa calculada para C₁₀H₁₂BrNO₂, 258.1; m/z encontrada, 259 [M+H]⁺.

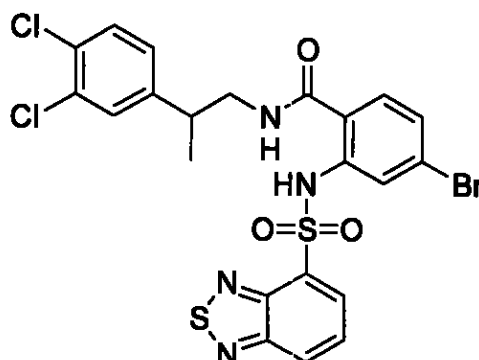
E. Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3-(3,4-bromo-fenil)-propiónico. Se acopló ácido 2-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamino)-4-yodo-benzoico a hidrocloruro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3-bromo-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico se hidrolizó como en el Ejemplo 2, parte E, para obtener el compuesto principal. HPLC: R_T = 9.91 min. MS (ESI-). masa calculada para C₂₂H₁₆BrIN₄O₅S₂, 687.3, m/z encontrado, 686 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆); 13.05 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 9.03 (d, J=7.8, 1H),

8.45-8.35 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.82 (d, J=1.5, 1H), 7.53-7.51 (br m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 4.65-4.54 (m, 1H), 3.19 (dd, J=14.0, 4.7, 1H), 3.00 (dd, J=13.7, 10.8, 1H).

5

EJEMPLO 5

10



2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida

A. 2-(3,4-Dicloro-fenil)propionitrilo. A una solución a -78°C de
 15 (3,4-dicloro-fenil)acetonitrilo (5.0 g, 26.9 mmol) en THF (60 ml) se agregó
 LHDMS (1 M en THF, 28.2 ml, 28.2 mmol). La solución naranja rojiza se agitó
 a -78°C durante 1 h y se agregó MeI (1.76 ml, 28.2 mmol). La mezcla se dejó
 calentar hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se
 diluyó con HCl 1 M (20 ml) y se extrajo con Et_2O (3x). Las capas orgánicas
 20 combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar un
 aceite café oscuro. El producto crudo se purificó por cromatografía flash
 (hexanos/ EtOAc) para proporcionar un aceite incoloro (5.0 g, 93%) ^1H RMN

(400 MHz, CDCl₃); 7.52-7.42 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 3.88 (q, J=7.3, 1H), 1.64 (d, J=7.3, 13H).

B. Hidrocloruro de 2-(3,4-dicloro-fenil)propilamina Se disolvió 2-(3,4-Dicloro-fenil)propionitrilo (5.0 g, 25.0 mmol) en THF (80 ml). Se agregó 5 BH₃·THF (1 M en THF, 27.5 ml, 27.5 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó EtOH (10 ml), la mezcla se agitó durante 20 min., y se agregó HCl en Et₂O (2M, 12.5 ml). Después de agitar por 1 hora, se agregó agua, provocando la precipitación del producto. El producto se recolectó por filtración por succión y se secó (4.2 g, 70%). MS 10 (ESI⁺): masa calculada para C₉H₁₁Cl₂N, 204.1; m/z encontrado, 205 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD); 7.45-7.42 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.5, 3H).

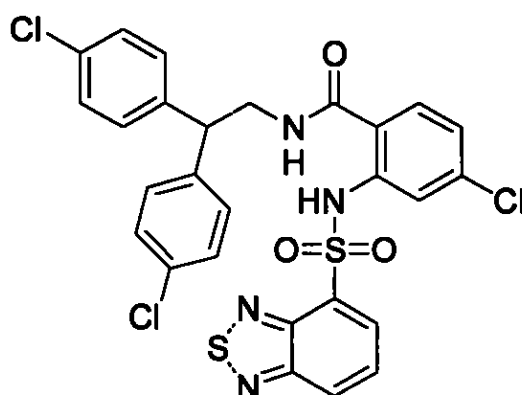
C. 2-Amino-4-bromo-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]benzamida. El compuesto principal (68 mg, 27%) se preparó del ácido 4-bromo-2- 15 nitrobenzoico como en el ejemplo 2, Partes B y C. MS (ESI⁻). masa calculada para C₁₆H₁₅BrCl₂N₂O, 402.1; m/z encontrado, 401 [M-H]⁻, 440 [M+K]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 7.39 (d, J=8.2, 1H), 7.33 (d, J=2.0, 1H), 7.07 (dd, J=8.3, 2.0, 1H), 6.95 (d, J=8.4, 1H), 6.82 (d, J=1.8, 1H), 6.69 (dd, J=2.0, 1H), 5.98-5.96 (br m, 1H), 5.58 (br s, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.04 20 (sext, J=6.8, 1H), 1.30 (d, J=7.0, 3H).

D. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida. El compuesto principal (45 mg, 99%) se preparó como en el Ejemplo 2, Parte D. HPLC: R_T = 11.06 min MS (ESI⁻).

masa calculada para $C_{22}H_{17}Br_2Cl_2N_4O_3S_2$, 600.3; m/z encontrado, 599 $[M-H]^-$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$); 11.47 (s, 1H), 8.36 (dd, $J=7.0, 0.9$, 1H), 8.23 (dd, $J=8.8, 0.9$, 1H), 7.86 (d, $J=1.8$, 1H), 7.72 (dd, $J=8.8, 7.1$, 1H), 7.40 (d, $J=8.2$, 1H), 7.29 (d, $J=2.0$, 1H), 7.05 (ddd, $J=7.6, 5.6, 2.0$, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$, 1H), 5.85 (br m, 1H), 3.68 (td, $J=13.2, 6.4$, 1H), 3.31 (ddd, $J=13.8, 8.7, 5.4$, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.31 (d, $J=7.0$, 3H).

EJEMPLO 6



10

15 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida

A. 2,2-bis-(4-cloro-fenil)-acetamida. Una suspensión de ácido 2,2-bis-(4-cloro-fenil)-acético (0.50 g, 1.8 mmol) en $SOCl_2$ (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró, y el residuo formó un azeótropo con tolueno (3x): El cloruro de ácido crudo se agitó en DCM (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con NH_3 (0.5 M en dioxano, 14 ml, 7.5 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). Los orgánicos

20

combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar la amida como un sólido blanco (0.50 g, 100%) La amida se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.28 (m, 4h), 7.23-7.17 (m, 4H), 5.69 (br s, 1H), 5.53 (br s, 1H), 4.87 (s, 1H).

5 B. 2,2-bis-(4-cloro-fenil)-etilamina. A una solución de 2,2-bis-(4-cloro-fenil)-acetamida (0.50 g, 1.8 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se agregó $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.0 M en THF, 4.5 ml, 4.5 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y el BH_3 en exceso se apagó por la adición cuidadosa de 10 ml de MeOH. Se
10 agregó HCl (2.0 M en MeOH, 5 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 1 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre HCl 1N y Et_2O . La capa acuosa ácida se basificó con NaOH 10 N y se extrajo con Et_2O (3x). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar la amina deseada (181 mg, 38%). La amina
15 se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.30-7.26 (m, 4h), 7.23-7.17 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 4h), 3.94 (t, $J = 7.5$, 1H), 3.338 (d, $J = 7.6$, 2H), 1.06 (br s, 2H).

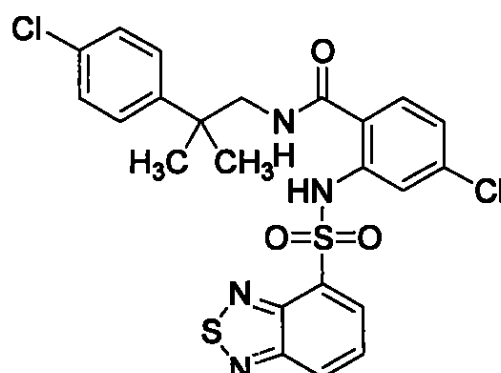
 C 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida. Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico con 2,2-bis-(4-cloro-fenil)-etilamina como en el
20 Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T 0 11.40 min. MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 616.00; m/z encontrado, 615/617 [M-H] ^1H RMN (400;MHz, CDCl_3): 11.49 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.1$, 1.0, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8$, 1.0, 1H),

7.72 (dd, J = 8.8, 7.0, 1H), 7.68 (d, J = 1.8, 1H), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 4H), 6.89 (d, J = 8.4, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 5.87 (br t, J = 5.6, 1H), 4.24 (t, J = 8.0, 1H), 3.95 (dd, J = 7.9, 5.9, 2H)

5

EJEMPLO 7

10



2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propil]-benzamida

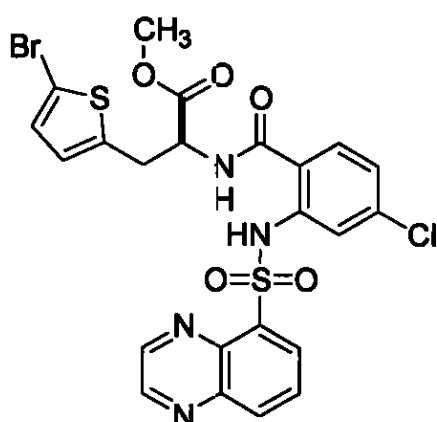
A. 2-(4-Cloro-fenil)-isobutiramida Se preparó a partir de ácido 2-(4-cloro-fenil)-2-metil propiónico (0.50 g, 2.5 mmol), como en el Ejemplo 6, Etapa A (0.45 g, 92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (s, 4H), 5.26 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 1.57 (s, 6H)

B. 2-(4-Cloro-fenil)-2-metil-propilamina. Se preparó a partir de 2-(4-cloro-fenil)-isobutiramida (0.45 g, 2.3 mmol), como en el Ejemplo 6, Etapa B (310 mg, 73%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.32-7.24 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.97 (br s, 2H).

C. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propil]-benzamida Se acopló ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-

sulfonilamino)-4-clorobenzoico con 2-(4-Cloro-fenil)-2-metil-propilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC. $R_T = 11.08$ MIN. MS (ESI-) masa calculada para $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_3S_2$, 534, 04; m/z encontrado, 533/535 [m-H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.53 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 7.0, 10, 1H) 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.3, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 3.56 (d, J = 6.1, 2H), 1.36 (s, 6H)

EJEMPLO 8



Éster metílico del Ácido (S)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

A. O-quinoxalin-5-il éster del ácido dietiltiocarbámico. Una mezcla de 5-hidroxi-quinoxalina (2.13 g, 14.6 mmol), K_2CO_3 finamente dividido (4.0 g, 29 mmol), y DMF (50 ml) se agitó a 23°C durante 1 h. Se agregó después cloruro de dietiltiocarbámico sólido (2.43 g, 16.1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h, después se diluyó con agua (159 ml) y se

extrajo con Et₂O (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó y se concentró hasta obtener un aceite anaranjado viscoso, el cual se usó sin purificación adicional (3.63 g, 95%). MS (ESI⁺): masa calculada para C₁₃H₁₅N₃OS, 261.1; m/z encontrado, 262 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.85-8.65 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 8.5, 1.1, 1H), 7.71 (t, J = 7.9, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.2, 1H), 3.87 (q, J = 7.1, 2H), 3.78 (q, J = 7.1, 2H), 1.38 (t, J = 7.1, 3H), 1.28 (t, J = 7.1, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): 186.6, 149.4, 144.9, 144.5, 143.4, 137.0, 128.9, 127.0, 123.1, 48.2, 44.5, 13.1, 11.5.

10 B S-quinoxalin-5-il éster del ácido dietiltiocarbámico. Se calentó O-quinoxalin-5-il éster del ácido dietiltiocarbámico puro (0.52 g, 2.0 mmol) a 240°C durante 1 h. El aceite café resultante se cromatografió (EtOAc/hexanos), proporcionando un aceite amarillo pálido (0.49 g, 94%). MS (ESI⁺). masa calculada para C₁₃H₁₅N₃OS, 261.1; m/z encontrado, 262 [M+H]⁺
15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.93 (d, J = 1.8, 1H), 8.87 (d, J = 1.8, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 1.2, 1H), 8.13 (dd, J = 7.3, 1.2, 1H), 7.81 (dd, J = 7.3, 1.0, 1H), 3.61 (br s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 1.38 (br s, 3H), 1.16 (br s, 3H)

C. Cloruro de quinoxalin-5-sulfonilo. Una solución de S-quinoxalin-5-il éster del ácido dietiltiocarbámico (3.20 g, 12.3 mmol), KOH (6.89 g, 123 mmol) y MeOH (100 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se agregó ácido acético (7 ml). La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml) y

20

salmuera (100 ml), después se secaron y concentraron hasta obtener un sólido bronceado (1.90 g). Una parte de este tiol (0.22 g, 1.4 mmol) se combinó con DCM (50 ml), ácido fórmico (25 ml), y agua (25 ml), y la mezcla bifásica resultante se enfrió a 0°C. Se burbujeó cloro a través de la mezcla con agitación rápida durante 5 min. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y se recuperó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y salmuera (50 ml), y después se secó. La solución se concentró para dar el compuesto principal como un sólido cristalino amarillo claro (0.28 g, 86%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 9.17 (d, J = 1.8, 1H), 9.07 (d, J = 1.8, 1H), 8.60 (dd, J = 7.5, 1.4, 1H), 8.53 (dd, J = 8.4, 1.4, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 0.8, 1H), ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): 146.9, 146.8, 143.7, 140.4, 139.0, 138.4, 132.4, 128.8.

D. Éster metílico del ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilaminobenzoico. Una solución de 2-amino-4-clorobenzoato de metilo (0.33 g, 1.8 mmol), cloruro de quinoxalin-5-sulfonilo (0.40 g, 1.8 mmol), piridina (0.71 ml, 8.8 mmol), y DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Se agregó EtOAc (75 ml) y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), después se secó y se concentró. La purificación cromatográfica de este residuo (EtOAc/hexanos) dio el compuesto principal como un sólido blanco (0.60 mg, 90%). MS (ESI⁺): masa calculada para C₁₈H₁₂ClN₃O₄S, 377.0; m/z encontrado; 378 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 11.44 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.8, 1H), 8.95 (d, J = 1.8, 1H), 8.61 (dd, J = 7.4, 1.4, 1H), 8.33 (dd,

J = 8.5, 1.4, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 1.0 1H), 7.84 (d, J = 2.0 1H), 7.77 (d, J = 8.6, 1H), 6.89 (dd, J = 8.6, 2.0, 1H), 3.90 (s, 3H).

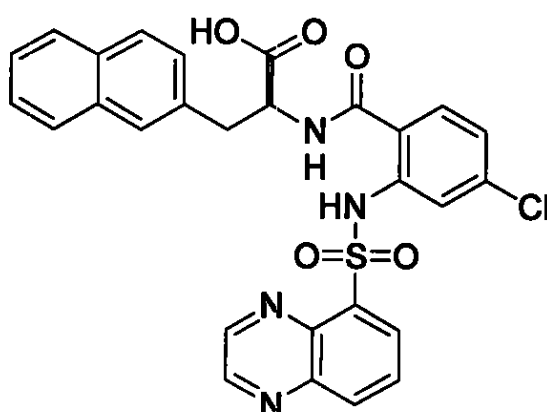
E. Ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)benzoico. Una solución de LiOH H₂O (0.32 g, 7.7 mmol) en agua (5 ml) se agregó a una
5 solución de éster metílico del ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilaminobenzoico (0.58 g, 1.5 mmol) y THF (10 ml). La mezcla bifásica se agitó rápidamente a temperatura ambiente por 16 h, después se ajustó a un pH de 5 con HCl 1 M. El precipitado resultante se recolectó por filtración para dar el ácido como un sólido blanco (0.51 g, 92%). MS (ESI+). masa calculada
10 para C₁₅H₁₀N₃O₄S, 363.0; m/z encontrado; 364 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 14.20 (br s, 1H), 11.73 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.6 1H), 9.00 (d, J = 1.5, 1H), 8.65 (d, J = 7.3, 1H), 8.42 (d, J = 8.3, 1H), 8.06 (t, J = 7.8 1H), 7.80 (d, J = 8.5, 1H), 7.63 (d, J = 2.0, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H).

F. Hidrocloruro del éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-propiónico. Se trató ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A. ¹H RMN (400
15 MHz, CD₃OD): 7.02 (d, J = 3.6 1H), 6.79 (d, J = 3.6, 1H), 4.35 (t, J = 5.9, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.42 (d, J = 5.7, 2H).

G. Éster metílico del ácido (S)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico. Se acopló ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)benzoico con hidrocloruro del éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-propiónico como en el Ejemplo 1,
20 Parte C HPLC: R_T: 10.34 min. MS (ESI+): masa calculada para

$C_{23}H_{18}BrClN_4O_5S_2$, 607.96; m/z encontrado; 607/609 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.31 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.8, 1H), 8.91 (d, J = 1.8, 1H), 8.59 (dd, J = 7.4, 1.4, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 1.3, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 7.4, 1H), 7.80 (d, J = 2.0, 1H), 7.27 (d, J = 8.4, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 6.86 (d, J = 3.7, 1H), 6.57 (br d, J = 6.8, 1H), 6.48 (d, J = 3.6, 1H), 4.92 (dt, J = 7.0, 4.6, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.40 (d, J = 4.6, 2H).

EJEMPLO 9

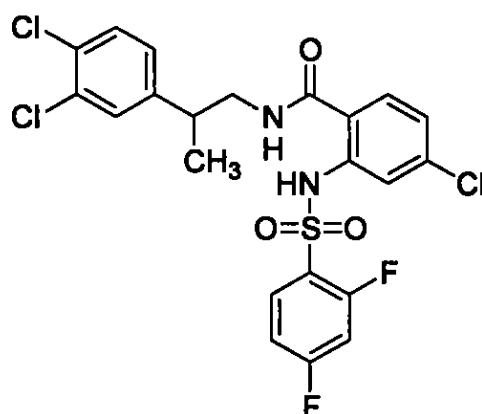


15 Ácido (S)-2-(4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoylamino)-3-naftalen-2-il-propiónico

A. Hidrocloruro del éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-naftalen-2-il-propiónico. Se trató ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-naftalen-2-il-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A para dar un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.91-7.82 (m, 3H), 7.75 (br, s 1H), 7.54-7.47 (m 2H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.7, 1H), 4.43 (dd, J = 7.7, 6.0, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 14.4, 5.9, 1H), 3.32 (dd, J = 14.4, 7.7, 1H)

B. Éster metílico del ácido (S)-3-naftalen-2-il-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico Se acopló ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico con éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-naftalen-2-il-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C

5 C. Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-naftalen-2-il-propiónico. Se hidrolizó éster metílico del ácido (S)-3-naftalen-2-il-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico como en el Ejemplo 2, parte E, para dar el ácido principal como un sólido. HPLC: R_T : 9.60 min. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{21}ClN_4O_5S$,
10 560.09; m/z encontrado; 559 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8.66 (d, J = 1.8, 1H), 8.58 (d, J = 1.7 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 1.3, 1H), 8.26 (dd, J = 8.5, 1.3, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 7.4, 1H), 7.85-7.73 (m 3H), 7.70 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.5, 1H) 6.89 (dd, J = 8.5, 2.0, 1H), 4.97-4.85 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 13.9, 4.8, 1H), 3.19 (dd, J = 13.9, 9.8 1H).

EJEMPLO 10

(±)-4-Cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida

10

A. Éster metílico del ácido 4-cloro-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoico. A una solución de 4-cloroantranilato de metilo (0.50 g, 2.7 mmol) y piridina (0.87 ml 10.8 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se agregó cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (0.64 g, 3.0 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se vertió en HCl 1N, y se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para dar 0.69 g (70%) de la sulfonamida deseada como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.6, 1H), 7.64 (d, J = 2.0, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 7.2 (dd, J = 8.6, 2.0, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 3.94 (s, 3H).

B. Ácido 4-cloro-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoico. El compuesto principal (0.65 g, 98%) se preparó del éster metílico del ácido 4-

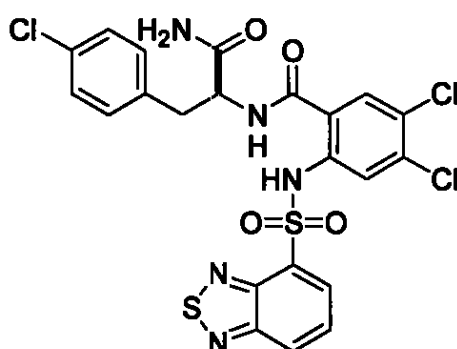
cloro-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte B. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8.08-8.02 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.60 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.5$, 2.1, 1H).

C. $(\pm)$ -4-Cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)-benzamida. Se acopló ácido 4-cloro-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoico con hidrocloreuro de $(\pm)$ -2-(3,4-dicloro-fenil)-propilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T : 12.04 min. MS (ESI-) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2$, 532.00, m/z encontrado; 531/533 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.41 (s, 1H), 8.00 (ddd, $J = 8.6$, 8.6, 6.0, 1H), 7.61 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.32 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.2$, 2.1 1H) 7.03-6.97 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4$, 2.0, 1H), 6.92 -6.86 (m, 1H), 6.02-5.95 (br m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 7.0$, 3H).

15

EJEMPLO 11

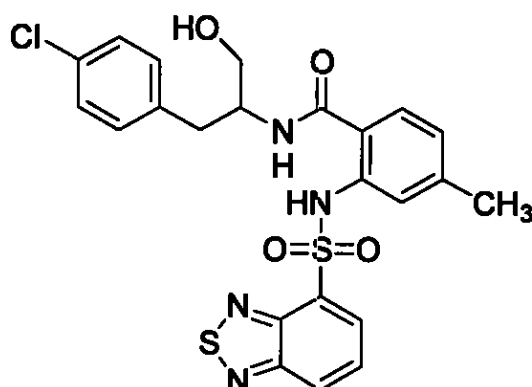
20



(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-N-[1-carbamoyl-2-(4-cloro-fenil)-etil]-4,5-dicloro-benzamida

El compuesto principal (3 mg, 20%) se preparó del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-clorofenil)-propiónico y NH_3 (0.5 M en dioxano) como en el ejemplo 1, Parte C. HPLC: $R_T = 10.08$ min. MS (ESI⁻): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$, 582.97; m/z encontrado; 582/584 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.34 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 7.1, 1.0, 1\text{H}$), 8.24 (dd, $J = 8.8, 1.0, 1\text{H}$), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 7.1, 1\text{H}$), 7.36 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H) 7.24-7.20 (m, 2H), 6.48 (br, d, $J = 6.9, 1\text{H}$), 5.47 (br s, 1H), 5.41 (br, s, 1H), 4.68 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 5.0, 1\text{H}$), 3.18 (dd, $J = 13.7, 4.9, 1\text{H}$), 3.01 (dd, $J = 13.6, 8.6, 1\text{H}$).

10

EJEMPLO 12

15

(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-clorofenil)-1-hidroximetil-etil]-4-metil-benzamida

20

A Éster metílico del ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-metilbenzoico. El compuesto principal (1.22 g, 53%) se preparó de cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo y éster metílico del ácido 2-amino-4-metil-benzoico como en el Ejemplo 10, Parte A. ^1H RMN (500

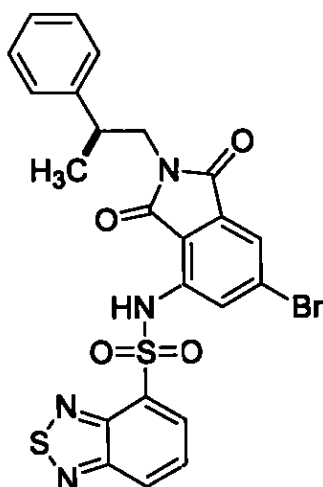
MHz, CDCl₃): 11.28 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.1, 10.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 10.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.51 (br s, 1H), 6.77 (dd, J = 8.1, 0.9, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

B. Ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-metilbenzoico. Una solución de éster metílico del ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-metilbenzoico (1.22 g, 3.36 mmol) en 3:1 de THF/agua (10 ml) se trató con LiOH·H₂O (1.41 g, 33.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se acidificó con HCl 1N, y el precipitado resultante se recolectó por filtración, lavando con agua. Al secar con aire se obtuvo el ácido principal como un sólido bronceado (0.89 g, 2.5 mmol, 74%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 11.16 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 7.0, 10.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 10.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 6.83 (br d, J = 8.4, 1H), 2.32 (s, 3H).

C. (±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-clorofenil)-1-hidroximetil-etil]-4-metil-benzamida. Se acopló ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-metil-benzoico con (±)-2-amino-3-(4-clorofenil)-propan-1-ol como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC. R_T = 9.31 min. MS (ESI⁻): masa calculada para C₂₃H₂₁ClN₄O₄S₂, 516.07; m/z encontrado; 515 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.52 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 7.0, 10.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 10.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 10.8, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.75-2.78 (br s, 1H), 2.27 (s, 3H).

EJEMPLO 13

5



10

16-bromo-1,3-dioxo-2-(2-phenil-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-amida
del ácido (S)-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico

- A. 4,5-Dibromo-2-fluorato de Metilo. Se agitó 2-fluorato de metilo puro (20 g, 158 mmol) en un matraz redondo de tres cuellos de 500 ml equipado con un agitador mecánico, adicionándose cuidadosamente AlCl_3 (45.0 g, 337 mmol) en varias porciones. Se observó una exoterma moderada.
- 15 Se adicionó después Br_2 (54.0 g, 339 mmol) vía un embudo durante 30 min. La mezcla espesa resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató lentamente con hielo triturado. La mezcla resultante se extrajo con Et_2O (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10%, se secó (MgSO_4), y se concentró para
- 20 dar un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (Et_2O /hexanos) para proporcionar 26.19 g (58%) del dibromofluorato deseado como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.18 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

B. Ácido 4,5-dibromo-2-furoico. A una suspensión de 4,5-dibromo-2-fluorato de metilo (26.19 g, 92.2 mmol) en THF (60 ml) a temperatura ambiente se agregó LiOH (3M en agua, 60 ml, 180 mmol). La mezcla bifásica se agitó por 4 h. La mezcla se vertió en HCl 1N (500 ml) y se
5 extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 24.59 g (99%) del ácido como un sólido color mate. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.30 (s, 1H).

C. Ácido 4-bromo-2-furoico. Se disolvió ácido 4,5-dibromo-2-furoico (24.51 g, 90.8 mmol) en una mezcla de agua (280 ml) y NH_4OH
10 acuoso (NH_3 al 33; 80 ml) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente agregándose polvo de zinc (6.23 g, 95.3 mmol) en porciones manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna por debajo de 7°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. El análisis de HPLC de una alícuota de la mezcla de reacción indicó cierto material de partida remanente. Una porción
15 adicional de polvo de zinc (0.5 g, 7.6 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. El análisis de HPLC de una alícuota indicó solo una traza de material de partida así como formación de una pequeña cantidad de ácido 2-furoico de la sobre reducción. La mezcla se acidificó hasta un pH de 1 con HCl concentrado provocando precipitación del producto. La mezcla se enfrió a
20 10°C , y el producto se recuperó por filtración por succión, se lavó con agua, y se secó con aire para dar 8.0 g (4%) del ácido deseado. Podría obtenerse producto adicional por la extracción de filtrado con DCM y recristalización del

extracto crudo del agua. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, $J = 0.8$, 1H), 7.14 (d, $J = 0.8$, 1H)

D. 4-Bromo-furan-2-carbonil-azida. Una suspensión de ácido 4-bromo-2-furoico (1.87 g, 9.8 mmol) se calentó a reflujo en SOCl_2 (5 ml) durante 1 h. La mezcla se concentró, y el residuo formó azeótropo con tolueno (3x). El cloruro ácido crudo se agitó en acetona (15 ml) a 0°C , y se agregó por goteo mediante pipeta una solución de NaN_3 (702 mg, 10.8 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó por 1 h a 0°C , después se concentró con calentamiento externo. El residuo se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron con calentamiento para dar 1.85 g (87%) de la azida de acilo como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.65 (d, $J = 0.9$, 1H), 7.26 (d, $J = 0.9$, 1H).

E. Ácido (S)-E-3-(2-fenil-propilcarbamoil)-acrílico. A una solución de anhídrido maleico (765 mg, 7.8 mmol) en ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente se agregó (S)-2-fenilpropilamina. La mezcla se agitó durante toda la noche y después se concentró parcialmente. Se adicionó agua (50 ml) provocando precipitación del ácido producto. El sólido blanco se recolectó por filtración por succión, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 1.44 g (79%) del ácido puro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.38-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.68 (br m, 1H), 6.29 (d, $J = 12.7$, 1H), 6.18 (d, $J = 12.7$, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 7.0$, 3H).

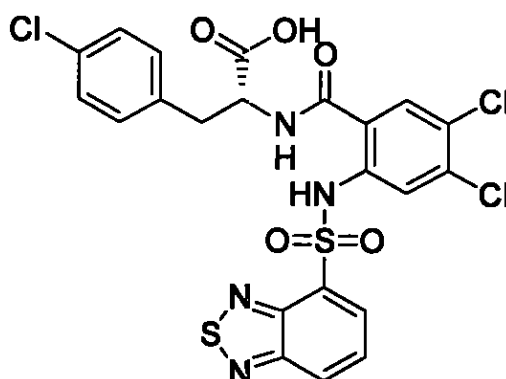
F. (S)-N-2-Fenilpropil maleimida. Una mezcla de ácido (S)-E-3-(2-fenil-propilcarbamoil)-acrílico (1.44 g, 6.2 mmol), NaOAc (305 mg, 3.7 mmol), y Ac₂O (6 ml) se calentó a 120°C durante 5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se agitó vigorosamente con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla
 5 resultante se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para dar 340 mg (26%) de la maleimida deseada como un sólido blanco ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.32-7.26 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.60 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 13.7, 8.2 1H), 3.61 (dd, J =
 10 13.7, 7.8 1H), 3.23 (app. Sexteto, J = 7.7, 1H), 1.26 (d, J = 7.0, 3H).

G. Éster terbutílico del ácido (S)-[6-bromo-1,3-dioxo-2-(2-fenil-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-carbámico. Una solución de 4-Bromo-furan-2-carbonil-azida (444 mg, 2.06 mmol) y (S)-N-2-Fenilpropil maleimida (340 mg, 1.58 mmol) en ter-butanol desgasificado (3 ml) se calentó bajo N₂ a 70°C
 15 durante 24 h. La solución rojo oscura resultante se concentró, y el residuo se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para dar una espuma amarillo pálido (160 mg, 22%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.72 (d, J = 1.3, 1H), 8.69 (br s, 1H), 7.51 (d, J = 1.5, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 3.81 (dd, J = 13.6, 7.8, 1H), 3.73 (dd, J = 13.6, 8.1, 1H), 3.36-3.24 (m
 20 1H), 1.54 (s, 9H), 1.26 (d, J = 7.0, 3H).

H. (S)-4-Amino-6-bromo-2-(2-fenil-propil)-isoindol-1,3-diona
 Éster terbutílico del ácido (S)-[6-bromo-1,3-dioxo-2-(2-fenil-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-carbámico (160 mg, 0.35 mmol) se agitó en una mezcla de

DCM (2 ml) y TFA (1 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) dio 110 mg (87%) de la amina deseada como una espuma amarilla. ^1H RMN (^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7.31-7.23 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 1.5$, 1H), 5.19 (br s, 2H), 3.78 (dd, $J = 13.6$, 7.6, 1H), 3.71 (dd, $J = 13.6$, 8.2, 1H), 3.30 (app sexteto, $J_{\text{app}} = 7.5$, 1h), 1.29 (d, $J = 7.0$, 3H).

10 I. [6-bromo-1,3-dioxo-2-(2-fenil-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (S)-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico Una mezcla de (S)-4-Amino-6-bromo-2-(2-fenil-propil)-isoindol-1,3-diona (30 mg, 0.08 mmol) y cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo (150 mg, 0.64 mmol) se calentó a 170°C formando una fusión y se agitó por 2 h. La mezcla se dejó enfriar, y el
15 residuo solidificado se disolvió en EtOAc y la solución se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) dio la sulfonamida deseada como un sólido bronceado (30 mg, 64%) HPLC: $R_T = 11.01$ min MS (ESI-) masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}_2$, 555.09, m/z encontrado; 555/557 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H
20 RMN (400 MHz, CDCl_3): 9.59 (br s, 1H), 8.39 (dd, $J = 7.0$, 1.0, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.8$, 1.0, 1H), 8.08 (dd, $J = 1.4$, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8$, 7.1, 1H), 7.47 (d, $J = 1.3$, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H) 3.78 (dd, $J = 13.6$, 8.1, 1H), 3.68 (dd, $J = 13.6$, 7.81, 1H), 3.26 (sexteto, $J = 7.4$, 1h), 1.26 (d, $J = 3\text{H}$).

EJEMPLO 14

5

Ácido (R)-2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico

10

A. Éster metílico del ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoico. El compuesto principal (0.95 g, 50%) se preparó a partir del 2-amino-4-clorobenzoato de metilo y 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazol como en el Ejemplo 1, Parte A (sin DMAP). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 11.21 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 7.1, 1.0$ 1H), 8.25 (dd, $J = 8.8, 1.0$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 7.1$, 1H), 3.93 (s, 3H)

15

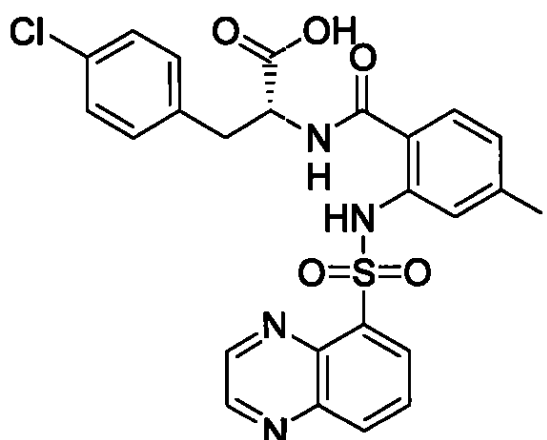
B. Ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoico A una solución de éster metílico del ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoico (0.95 g, 2.3 mmol) en THF (21 ml) y agua (7 ml) se agregó $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.38 g, 9.1 mmol). La mezcla bifásica se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar 0.80 g (88%) del ácido puro como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 11.07 (s, 1H), 8.41

20

(dd, J = 7.0, 1.0 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 1.0, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 7.0, 1H).

C. Ácido (R)-2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico Se trató ácido (R)-2-(terbutoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidrocloreuro del éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico como un sólido blanco. Esta sal se acopló entonces con ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoico como en el Ejemplo 1 Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para dar el compuesto principal HPLC· R_T = 10.35 min. MS (ESI-). masa calculada para C₂₂H₁₅Cl₃N₄O₅S₂, 583.95; m/z encontrado; 583/585 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 11.07 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.1, 1H), 8.23 (d, J = 8.8, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3, 2H), 6.38 (d, J = 7.4, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 14.1, 5.9, 1H), 3.21 (dd, J = 14.1, 5.9, 1H).

EJEMPLO 15



Ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(guinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

A. Ácido 4-yodo-2-nitro-benzoico. En un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L equipado con un termómetro interno, un condensador de reflujo, y un embudo de adición, se disolvió $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{MnO}_4^-$ (124 g, 343 mmol) en piridina (200 ml). La solución se calentó a 60°C, y después se retiró la fuente de calentamiento. Una solución de 4-yodo-2-nitrotolueno (43.0 g, 163 mmol) en piridina (60 ml) se agregó a través del embudo de adición durante 2 h. La temperatura de reacción se mantuvo a 60°C ajustando la velocidad de adición. Cuando terminó la adición, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró, se diluyó con EtOAc (300 ml) y agua (200 ml), y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. El sólido café precipitado se separó por filtración y se lavó con EtOAc. La capa orgánica transparente se lavó con H_2SO_4 acuoso al 5% (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró para dar un aceite café viscoso. El producto crudo se disolvió en EtOAc (200 ml) y entonces se agregó una solución de KOH (9.1 g, 163 mmol) en MeOH (aprox. 30 ml) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, y el sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y la precipitación se repitió con KOH en MeOH. Las dos recolecciones se combinaron y se disolvieron en agua (aprox. 250 ml) y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH < 2. El sólido blanco precipitado se recolectó por filtración y se secaron a vacío para dar el producto deseado (40 g, 136 mmol,

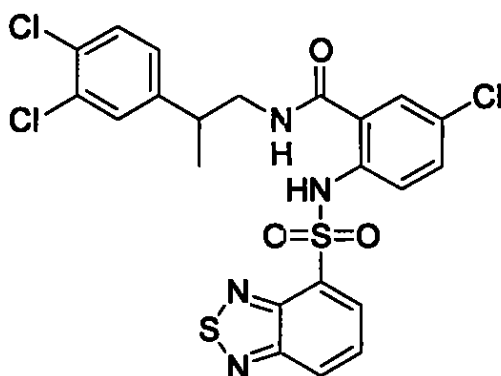
83%, >98%, pureza por HPLC). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.13 (d, $J = 1.6$ 1H), 8.01(dd, $J = 8.1, 1.6$ 1H), 7.50 (d, $J = 8.1, 1$ 1H).

B. Ácido 2-amino-4-yodo-benzoico Se disolvió ácido 4-yodo-2-nitro-benzoico (20 g, 68 mol, 1.0 equiv.) en 200 ml de EtOAc y después se
5 agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (46 g, 204 mmol, 3.0 equiv.) en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Se agregó cuidadosamente NaHCO_3 acuoso saturado para ajustar la mezcla a un pH = 9. El sólido precipitado se removió por filtración a través de tierra diatomácea, lavando con agua. La capa acuosa en el filtrado se separó y se acidificó con
10 HCl concentrado hasta un pH = 2. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto principal como un sólido blanco (19 g, 68 mmol, 100%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 7.56 (d, $J = 8.5$ 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5, 1$ 1H), 5.71 (br s, 2H)

C. Ácido 4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico. Una
15 mezcla de Ácido 2-amino-4-yodo-benzoico (10 g, 38 mmol, 1.0 equiv.) y cloruro de quinoxaline-5-sulfonilo (8.7 g, 38 mmol) en 100 ml de agua se basificó con Na_2CO_3 acuoso saturado, para ajustar el pH a 8.0. Al avanzar la reacción, el pH se mantuvo en 8.0 ± 0.2 agregando Na_2CO_3 acuoso saturado. Después de 3 h no se observaron cambios de pH adicionales. La mezcla de
20 reacción se agitó a temperatura ambiente por otras 16 h. Se agregó HCl concentrado para ajustar el pH <2. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó y se secó para dar el compuesto principal como un sólido blanco (17 g, 37.4 mmol, 98%). MS (ESI+): masa calculada para

$C_{15}H_{10}IN_3O_5S$, 455.0; m/z encontrado; 456 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): 14.0 (br s, 1H), 11.6 (s, 1H), 9.10 (d, $J = 1.5$, 1H), 9.97 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.60 (d, $J = 7.4$, 1H), 8.42 (d, $J = 8.4$, 1H), 8.06 (t, $J = 7.5$, 1H), 7.95 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.3, 1.2$, 1H)

- 5 D. Ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico. Se trató ácido (R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidrocloruro del éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico como un sólido blanco. Esta sal se acopló entonces con
- 10 ácido 4-yodo-2(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico como en el Ejemplo 1 Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E. HPLC: $R_T = 9.74$ min. MS (ESI-) masa calculada para $C_{24}H_{18}ClIN_4O_5S$, 635.97; m/z encontrado; 635/637 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$). 10.93 (d, $J = 12.8$, 1H), 8.99 (d, $J = 1.6$, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 7.4$, 1H), 8.31 (d, $J = 8.5$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.4$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.29 (d, $J = 7.9$, 1H), 4.93-4.80 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 14.3, 5.8$, 1H), 3.16 (dd, $J = 14.2, 5.9$, 1H).
- 15

EJEMPLO 16

5

(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida

10

A. Éster metílico del ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoico. El compuesto principal (1.56 g, 75%) se preparó a partir del cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo y éster metílico del ácido 2-amino-4-cloro-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte A HPLC R_T = 10.77 min. MS (ESI⁺): masa calculada para $C_{14}H_{10}ClN_3O_4S_2$, 382.98, m/z encontrado; 406 $[M+Na]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.16 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 7.0, 1.0, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0, 1H), 7.82 (d, J = 2.5, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 9.0, 2.5, 1H), 3.92 (s, 3H)

15

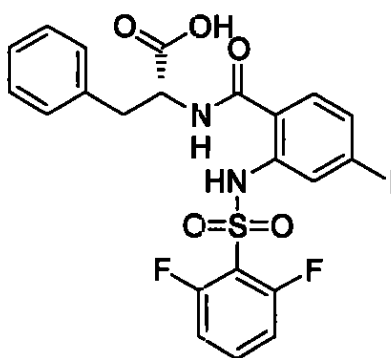
B Ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoico. Se agregó LiOH·H₂O (0.68 g, 16.2 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoico (1.56 g, 4.06 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml). Después de 18 h la mezcla se acidificó hasta un pH de aprox. 2 con HCl concentrado, se diluyó con agua, y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se

20

secaron (MgSO_4), y se concentraron para proporcionar el compuesto principal (1.50 g, 100%). HPLC: R_T : 9.48 min. MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 368.96; m/z encontrado; 368/370 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 10.07 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 7.0, 10.1$, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.8, 10.1$, 1H), 7.92 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.75 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.0, 2.6$, 1H).

C. ($\pm$)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida. El compuesto principal se preparó a partir de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoico e hidrocloreto de ($\pm$)-2-(3,4-dicloro-fenil)-propilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC. R_T : 11.76 min MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 553.98; m/z encontrado; 553/555 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.05 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 7.0, 10.1$, 1H), 8.21 (d, 8.0, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.29 (dd, $J = 4.6, 2.1$, 2H), 7.05 (dd, $J = 9.6, 2.1$, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7.0$, 3H).

EJEMPLO 17

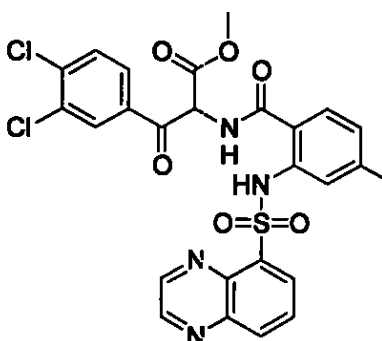


Ácido (R)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamin)-4-yodo-benzoilamino]-3-fenil)-propiónico

A. Ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoico.

Se sulfoniló ácido 2-amino-4-yodo-benzoico con cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo como en el Ejemplo 1, Parte A ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8.05 (d, J = 1.6 1H), 7.72 (d, J = 8.4, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.6, 1H) 7.16-7.09 (m, 2H).

B. Ácido (R)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-fenil)-propiónico Se trató ácido (R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-fenil-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidroccloruro del éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-fenil-propiónico como un sólido blanco. Este éster se acopló con ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para dar el compuesto principal. HPLC. R_T: 9.27 min. MS (ESI-): masa calculada para C₂₂H₁₇F₂IN₂O₅S, 585.99, m/z encontrado; 584/586 [M-H]⁻ ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃). 11.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 4H), 7.16-7.15 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 3H), 6.51 (d, J = 7.6, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 14.0, 5.6, 1H), 3.25 (dd, J = 14.3, 5.3, 1H).

EJEMPLO 18

5

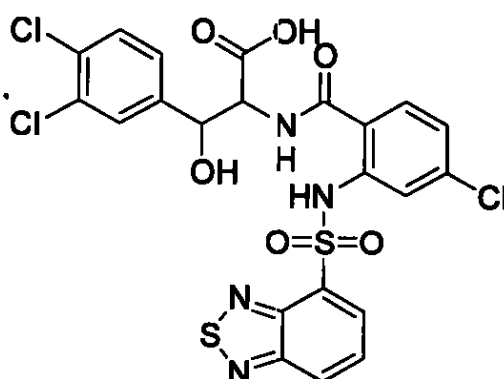
Éster metílico del Ácido (±)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-propiónico

A. Éster metílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico. Una solución de isocianoacetato de metilo (5.0 g, 50.0 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (10.6 g, 50.0 mmol), y Et₃N (20.9 ml, 150 mmol) se agitó en THF (20 ml) durante 48 h a temperatura ambiente. La solución se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), y se concentró para dar un sólido. El sólido se lavó con hexanos y se recolectó por filtración para proporcionar 8.7 g (64%) del producto deseado. HPLC. R_T = 9.68 min. MS (ESI+) masa calculada para C₁₁H₇Cl₂NO₃, 270.98, m/z encontrado; 272/274 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.29 (d, J = 2.1, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5, 1H), 3.98 (s, 3H).

B. Hidrocloruro del éster metílico del ácido (±)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-propiónico. Una suspensión de éster metílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-oxazol-4-carboxílico (1.5 g, 5.51 mmol), HCl 3N (10 ml), y MeOH (15 ml) se calentó a 50°C por 4 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua, y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se concentró y se agregó Et₂O,

provocando la precipitación de un sólido blanco. El precipitado se recolectó por filtración para proporcionar 1.0 g (63%) del producto deseado como una mezcla aparente 10:1 de ceto-enol tautómeros. MS (ESI+): masa calculada para $C_{10}H_9Cl_2NO_3$, 261.00; m/z encontrado; 262/264 $[M+H]^+$. Tautómero principal: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (d, $J = 2.1$, 1H), 8.09 (dd, $J = 2.1$, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.4$, 2.1, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$, 1H), 3.80 (s, 1H). Tautómero principal: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.19 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.4$, 2.1, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.18 (s, 1H).

C. Éster metílico del Ácido ($\pm$)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-propiónico. Ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico se acopló a hidrocloruro del éster metílico del ácido ($\pm$)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: $R_T = 10.65$ min. MS (ESI+): masa calculada para $C_{25}H_{17}Cl_3N_4O_6S$, 605.99; m/z encontrado; 607/609 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.23 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 1.8$, 1H), 8.85 (d, $J = 1.8$, 1H), 8.58 (dd, $J = 7.4$, 1.4, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.5$, 1.4, 1H), 8.24 (d, 2.1, 1H), 8.3 (dd, $J = 8.4$, 2.1, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.30 (d, $J = 6.9$, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4$, 2.0, 1H), 6.19 (d, $J = 6.9$, 1H), 3.78 (s, 3H).

EJEMPLO 19

5

Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico

10 A. Se preparó éster metílico del ácido 2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-propiónico como en el Ejemplo 18, substituyendo ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoico en la Parte C. SZe trató una suspensión del éster metílico (34 mg, 0.055 mmol) en EtOH (0.6 ml) con NH₄Cl (59 mg, 1.11

15 mmol), agua (0.2 ml), y NaBH₄ (10 mg, 0.277 mmol). La suspensión homogénea amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se disolvió en DMF (aprox. 1 ml) y se purificó por HPLC de

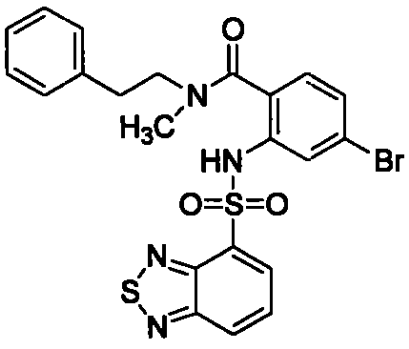
20 fase inversa preparativa para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco como una mezcla 9:1 de diaestereoisómeros (11 mg, 33%). HPLC: R_T = 10.16 min (diaestereómero principal) y 10.26 min (diaestereómero principal). MS (ESI⁻): masa calculada para C₂₂H₁₅Cl₃N₄O₆S₂, 601.9; m/z

encontrado; 601 [M-H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): Diaestereómero principal 11.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.9, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H) 7.58 (br s, 1H) 7.44 (br s, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.03 (br d, J = 6.6, 1H), 6.83 (br d, J = 7.9, 1H) 5.83 (br d, J = 3.9, 1H), 5.16-5.09 (br m, 1H), Diaestereómero principal: 11.01 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.9, 1H), 8.14 (d, J = 9.4, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.53-7.49 (br m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 5.61-5.56 (br m, 1H), 5.06-5.02 (br m, 1H).

10

EJEMPLO 20

15



2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-metil-N-fenetilbenzamida

A. Ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico. Una mezcla de 4-bromo-2-nitrotolueno (5.0 g, 23 mmol), KMnO₄ (10.9 g, 69 mmol), y agua (250 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea, se lavó con agua. El filtrado básico se acidificó a un pH de aprox 1 con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc

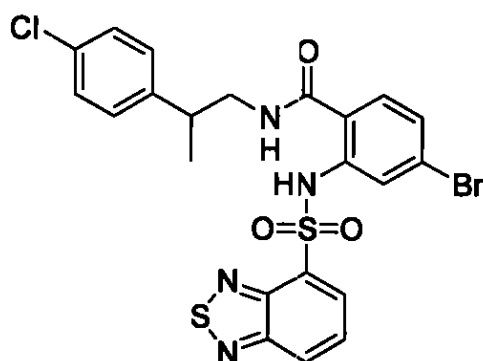
(3x300 ml) Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar el ácido benzoico deseado (1.22 g, 22%). MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrNO}_4$, 244.9; m/z encontrado; 244 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.07 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.2$, 1.9 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$, 1H).

B. 2-amino-4-bromobenzoato de metilo. A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (3.81 g, 15 mmol) en DMF (30 ml) a 0°C se agregó 1,8-diazabicycloundecano (DBU; 10.3 ml, 75 mmol) seguido por MeI (4.67 ml, 75 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C , después se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x), se secaron (MgSO_4), y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexanos/EtOAc) para dar 4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo como un sólido amarillo pálido (3.52 g, 90%). A una solución del nitrobenzoato (3.52 g, 13.5 mmol) en 1.1 de EtOAc/DCM (30 ml) a temperatura ambiente se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15.27 g, 67 mmol). Después de 18 horas, la mezcla se concentró, se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado, y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar el aminobenzoato deseado como un sólido blanco (2.89 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, $J = 8.6$, 1H), 6.84 (d, $J = 8.2$, 1.9 1H), 6.75 (dd, $J = 8.6$, 1.9, 1H), 5.78 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H).

C. Éster metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoico. El compuesto principal (3.95 g, 75%) se preparó a partir del 2-amino-4-bromobenzoato de metilo y de 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazol como en el Ejemplo 1, Parte A. MS (ESI-): masa calculada para $C_{14}H_{10}BrN_3O_4S_2$, 426.09; m/z encontrado; 426 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.34 (br s, 1H), 8.40 (dd, J = 7.1, 0.9, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 0.9, 1H), 7.92 (d, J = 1.8, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 7.0, 1H), 7.72 (d, J = 8.05, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 1.8, 1H), 3.92 (s, 1H).

D. Ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromobenzoico. El compuesto principal (2.79 g, 98%) se preparó como en el Ejemplo 1, Parte B. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.14 (br s, 1H), 8.42 (dd, J = 7.2, 1.1, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 1.1, 1H), 7.98 (d, J = 1.6, 1H), 7.82 (d, J = 8.5, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 7.2, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.6, 1H).

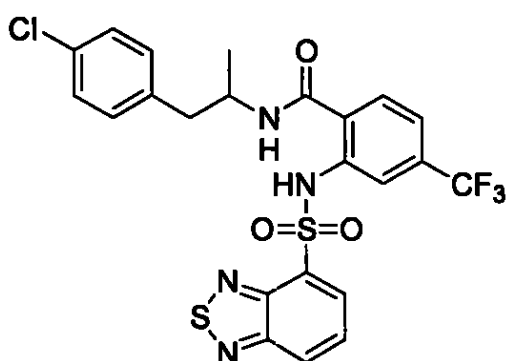
E. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-metil-N-fenetil-benzamida. Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromobenzoico con N-metilfenetilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T = 9.90 min MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{19}BrN_4O_3S_2$, 530.01; m/z encontrado; 529/531 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Ensanchamiento rotamérico): 8.95-8.80 (br s, 0.6H), 8.57-8.43 (br s, 0.4H), 8.27 (dd, J = 7.0, 0.9, 1H), 8.23 (br d, J = 8.8, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.37-6.85 (br m, 6H), 6.73-6.62 (m, 0.6H), 5.55-6.40 (br m, 0.4H), 3.68-3.35 (br m, 1.3 H), 3.35-3.07 (br m, 0.7H), 3.07-2.25 (br m, 5H).

EJEMPLO 21

5

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-benzamida

- 10 este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, Partes C y D substituyendo 4-cloro-β-metil fenetilamina en la Parte C. HPLC: R_T: 10.82 min.
- MS (ESI-): masa calculada para C₂₂H₁₈BrClN₄O₃S₂, 565.9, m/z encontrado; 565 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.49 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.0, 0.6, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 0.7, 1H), 7.86 (d, J = 1.7, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 6.88 (d, J = 8.4, 1H), 5.82-5.79 (br m, 1H), 3.72 (td, J = 13.1, 6.4, 1H), 3.30 (ddd, J = 13.7, 8.9, 5.2, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7.0, 3H).
- 15

EJEMPLO 22

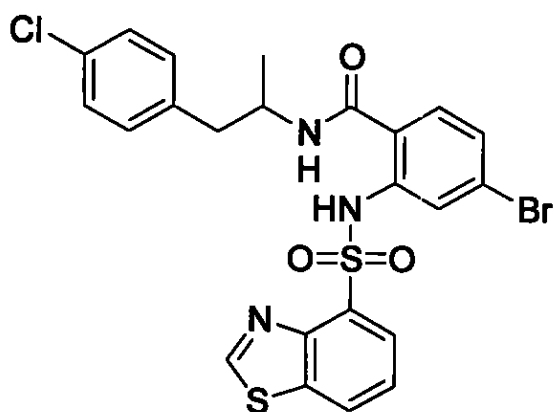
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-
4-trifluorometil-benzamida

10

Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 3, Partes A y B, y Ejemplo 5, Parte D. HPLC (fase inversa): R_T : 11.00 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{23}H_{18}ClF_3N_4O_3S_2$, 555.0; m/z encontrado, 554 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$). 11.25 (s, 1H), 8.37 (dd, $J=7.0, 0.8$, 1H), 8.23 (dd, $J=8.8, 0.9$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=8.8, 7.1$, 1H), 7.30-7.28 (m, 3H), 7.20 (d, $J=8.2$, 1H), 7.13 (d, $J=8.3$, 2H), 5.95 (d, $J=7.9$, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 2.84 (ddd, $J=20.7, 13.6, 6.5$, 2H), 1.21 (d, $J=6.7$, 3H).

EJEMPLO 23

5

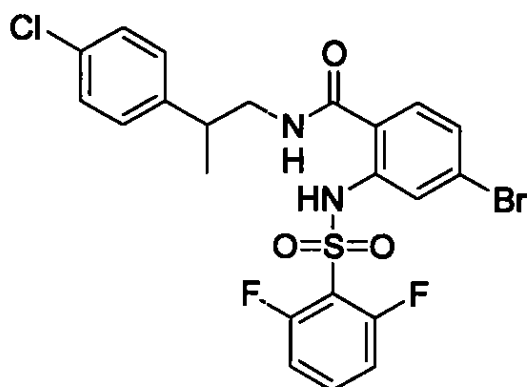


2-(Benzotiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-benzamida

10

Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, Partes C y D, substituyendo hidrocloreuro de 4-cloro-β-metil denetilamina en la Parte C HPLC (fase inversa): R_T . 10.62 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{23}H_{19}BrClN_3O_3S_2$, 564.9; m/z encontrado, 564 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.19 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.93 (d, $J=4.1$, 1H), 8.20 (dd, $J=17.0, 7.3$, 2H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7.6$, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.79-5.82 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.1$, 3H).

15

EJEMPLO 24

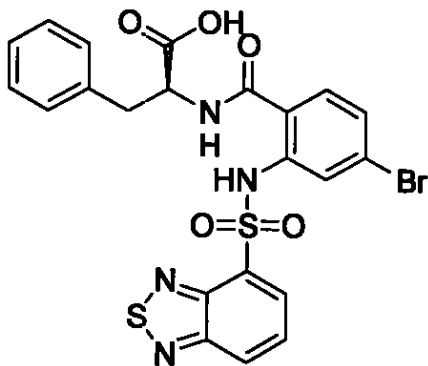
4-Bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida

Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, Partes C y D, substituyendo hidrocloreuro de 4-cloro-β-metil denetilamina en la Parte C

HPLC (fase inversa): R_T : 10.85 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{18}BrClF_2N_2O_3S$, 543.8; m/z encontrado, 543 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.59 (s, 1H), 7.85 (d, $J=17$, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 3.73 (td, $J=13.1, 6.4$, 1H), 3.38 (ddd, $J=13.8, 8.8, 5.3$, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.98$, 3H).

EJEMPLO 25

5



Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-fenil-propiónico

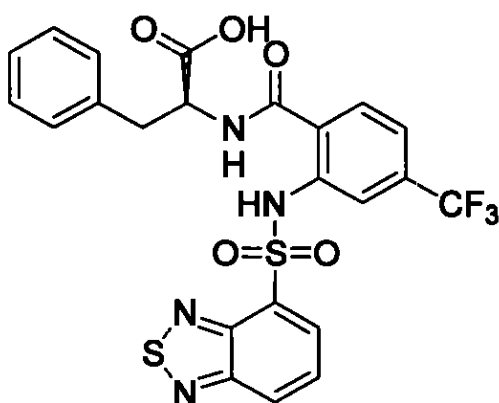
10

Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 2, Partes B-E, substituyendo ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico e hidrocloreuro de éster metílico de (L)-fenetilalanina en la Parte B. HPLC (fase inversa): R_T 9.55 min MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{17}BrN_4O_6S_2$, 561.4; m/z encontrado, 560 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.35 (s, 1H), 8.35 (dd, $J=7.1, 0.9$, 1H), 8.20 (dd, $J=8.8, 0.9$, 1H), 7.89 (d, $J=1.7$, 1H), 7.71 (dd, $J=8.8, 7.1$, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.34 (d, $J=7.3$, 1H), 5.01 (dd, $J=13.1, 5.8$, 1H), 3.32 (dd, $J=14.1, 5.8$, 1H), 3.24 (dd, $J=14.1, 5.8$, 1H).

15

EJEMPLO 26

5

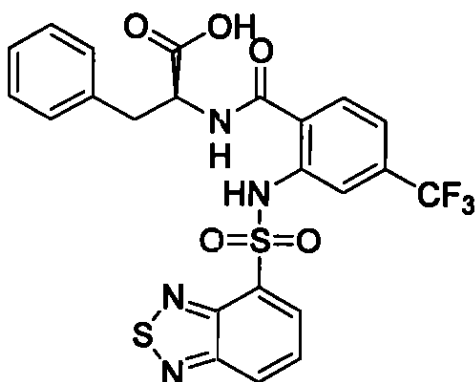


Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-trifluorometil-benzoilamino]-3-fenil-propiónico

10 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 3, Partes C-F, substituyendo ácido 2-amino-4-trifluoro-benzoico en la Parte B. HPLC (fase inversa): R_T 9.70 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{23}H_{17}F_3N_4O_5S_2$, 550.5; m/z encontrado, 550 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.21 (s, 1H), 8.36 (dd, J=7.1, 1.0), 8.19 (dd, J=8.8, 0.9, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.8, 7.1, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.15 (dt, J=7.3, 1.3, 3H), 6.44 (d, J=7.4, 1H), 5.04 (dd, J=13.2, 5.8, 1H), 3.35 (dd, J=14.2, 5.7, 1H), 3.26 (dd, J=14.1, 5.9, 1H).

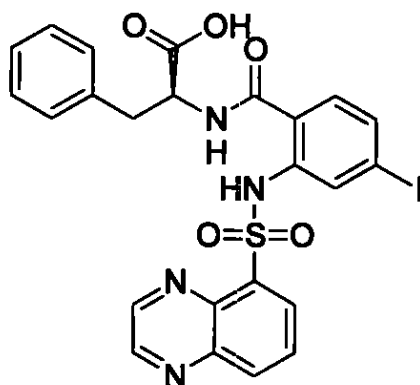
15

EJEMPLO 27



Ácido 2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-2-((quinoxalin-5-yl)sulfonylamino)-3-phenylpropanoico

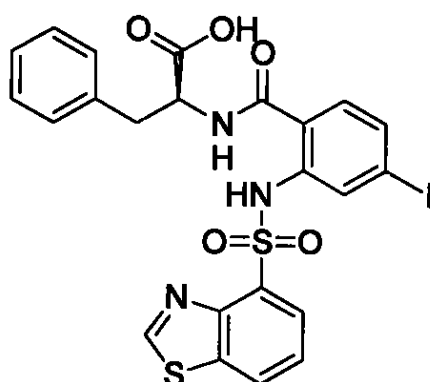
10 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 2, Partes B-E, substituyendo hidrocloreto de éster metílico de (L)-fenetilalanina en la Parte B. HPLC (fase inversa): R_T : 9.33 min MS (ESI-). masa calculada para $C_{24}H_{19}N_4O_5S$, 602.4; m/z encontrado, 601 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.00 (s, 1H), 8.99 (d, J=1.7, 1H), 8.89 (d, J=1.7, 1H), 8.54 (dd, J=7.4, 1.3, 1H), 8.30 (dd, J=8.5, 1.3, 1H), 8.13 (d, J=1.5, 1H), 7.87 (dd, J=8.4, 7.5, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.11 (dd, J=7.3, 2.0, 1H), 6.80 (d, J=8.3, 1H), 6.24 (d, J=7.4, 1H), 4.92 (dd, J=13.4, 5.9, 1H), 3.26 (dd, J=14.1, 5.8, 1H), 3.19 (dd, J=14.1, 6.0, 1H)

EJEMPLO 28

Ácido 2-[2-(Benzotiazol-4-sulfonilamino)-4-oxo-benzoylamino]-3-fenil-
propiónico

Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 2, Partes B-E, substituyendo hidrocloreto de éster metílico de (L)-fenetilalanina, en la Parte B, cloruro de benzotriazol-4-sulfonilo en la Parte D. HPLC (fase inversa). R_T . 9.42 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{23}H_{18}IN_3O_5S_2$, 607.4; m/z encontrado, 606 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.01 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.23 (d, $J=7.6$, 1H), 8.17 (d, $J=8.2$, 1H), 6.85 (d, $J=8.2$, 1H), 6.47 (d, $J=6.8$, 1H), 5.04 (dd, $J=12.7$, 6.0, 1H), 3.33 (dd, $J=14.2$, 5.5, 1H), 3.35 (dd, $J=14.0$, 6.0, 1H).

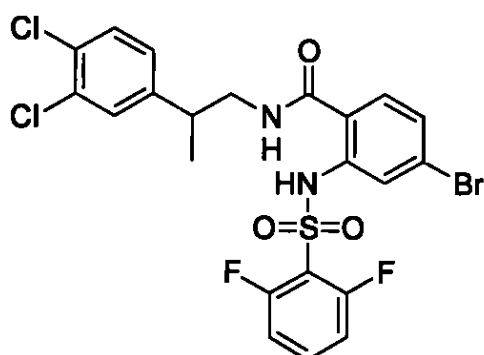
EJEMPLO 29



5

Ácido 2-[4,5-dicloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoylamino]-3-fenil-propiónico

10 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 3, substituyendo
cloruro de quinoxalin-5-sulfonilo en la Parte F HPLC: R_T : 9.46 min MS (ESI-):
masa calculada para $C_{24}H_{18}Cl_2N_4O_5S$, 545.4; m/z encontrado, 544 $[M-H]^-$ 1H
RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 10.90 (s, 1H), 8.99 (d, $J=1.2$, 1H), 8.90 (d, $J=1.0$, 1H),
8.52 (dd, $J=7.3, 0.9$, 1H), 8.30 (dd, $J=8.5, 0.8$, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.28 (m,
15 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (dd, $J=7.6, 1.8$, 2H), 6.36 (d, $J=7.4$, 1H), 4.90 (dd,
 $J=13.5, 6.1$, 1H), 3.25 (dd, $J=14.0, 5.6$, 1H), 3.17 (dd, $J=14.0, 6.3$, 1H)

EJEMPLO 30

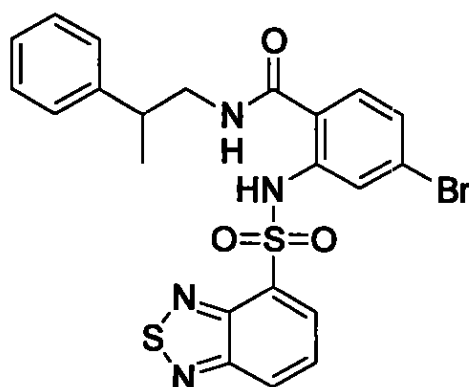
5

4-Bromo-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida

- 10 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, substituyendo cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo en la Parte D. HPLC: R_T : 11.05 min
- MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{17}Cl_2F_2N_2O_3S$, 578.3; m/z encontrado, 577 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.58 (s, 1H), 7.88 (d, $J=1.8$, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.3$, 1H), 7.32 (d, $J=2.1$, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H),
- 15 7.10-7.05 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.07 (br m, 1H), 3.73 (td, $J=13.1, 6.4$, 1H), 3.38 (ddd, $J=13.8, 8.7, 5.5$, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 1.32 (d, $J=7.0$, 3H).

EJEMPLO 31

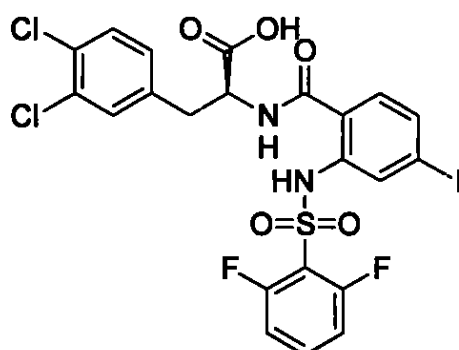
5



2-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-phenyl-propyl)-benzamida

10 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, Partes C y D substituyendo hidrocloreto de (±)-β-metilfenetilamina en la Parte C HPLC: R_T 10.17 min MS (ESI-): masa calculada para C₂₂H₁₉BrN₄O₃S₂, 531.5; m/z encontrado, 530 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.51 (s, 1H), 8.32 (dd, J=7.0, 0.8, 1H), 8.20 (dd, J=8.8, 0.8, 1H), 7.83 (d, J=1.8, 1H), 7.70 (dd, J=8.8, 7.1, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.00 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 6.85 (d, J=8.4, 1H), 5.90 (br m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.30 (ddd, J= 13.6, 9.0, 4.9, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 1.32 (d, J=7.0, 3H).

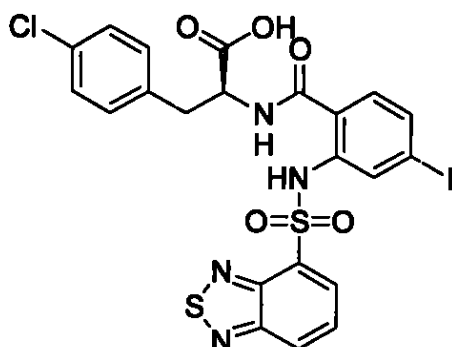
15

EJEMPLO 32

5

Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-iodo-benzoilamino]-propiónico

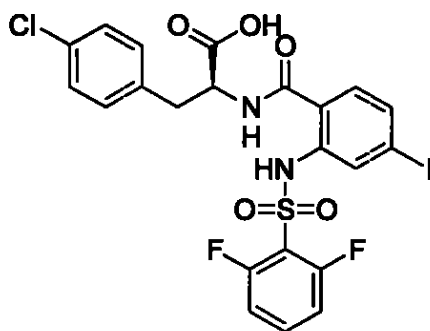
- 10 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 2, substituyendo cloruro de 2,6-difluoro-bencenosulfonilo, en la Parte D. HPLC: R_t 9.94 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{15}Cl_2F_2IN_2O_5S$, 655.2, m/z encontrado, 654 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.29 (s, 1H), 8.05 (d, J=1.4, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.77 (d, J=7.3, 1H), 5.00 (q, J= 6.0, 1H), 3.32 (dd, J=14.2, 5.7, 1H), 3.19 (dd, J=14.2, 6.2, 1H).
- 15

EJEMPLO 33

5

**Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-
3-(4-cloro-fenil)-propiónico**

10 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 2, substituyendo
ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico en la Parte A
HPLC. R_T. 9.72 min. MS (ESI⁻): masa calculada para C₂₂H₁₆ClIN₄O₅S₂, 642.9;
m/z encontrado, 642 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.31 (s, 1H), 8.37
(dd, J= 6.9, 0.6, 1H), 8.22 (d, J=8.8, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 7.1, 1H), 7.33-7.19
15 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.4, 2H), 6.88 (d, J=8.3, 1H), 6.40 (d, J=7.3, 1H), 4.99 (q,
J= 5.7, 1H), 3.30 (dd, J=14.2, 5.6, 1H), 3.21 (dd, J=14.3, 5.4, 1H).

EJEMPLO 34

5

Ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico

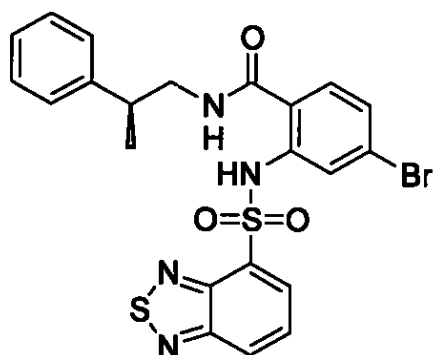
Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 2, substituyendo

10 ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico en la Parte A y cloruro de 2,6-difluoro-bencenosulfonilo, en la Parte D. HPLC: R_T . 9.71 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{16}ClF_2IN_2O_5S$, 620.8; m/z encontrado, 620 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.33 (s, 1H), 8.06 (d, J= 1.4, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.36 (dd, J=8.3, 1.4, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.4,

15 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.72 (d, J=7.4, 1H), 6.32 (br s, 1H), 4.99 (q, J= 6.0, 1H), 3.31 (dd, J=14.2, 5.7, 1H), 3.19 (dd, J=14.2, 6.2, 1H).

EJEMPLO 35

5

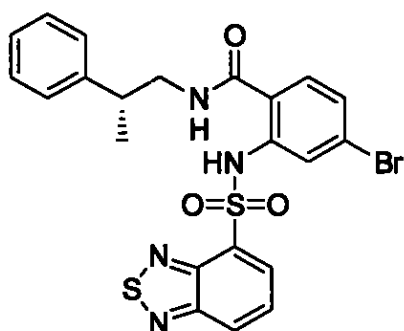


(S)-2-(Benzof[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-phenyl-propyl)-benzamide

10 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, Partes C y D substituyendo hidrocloruro de (R)-β-metil fenetilamina en la Parte C. HPLC: R_T : 11.06 min. MS (ESI-) masa calculada para $C_{22}H_{19}BrN_4O_3S_2$, 531.5; m/z encontrado, 530 $[M-H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.43 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=7.1, 0.9$, 1H), 8.21 (dd, $J=8.8, 0.9$, 1H), 7.84 (d, $J=1.8$, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 7.1$, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.00 (dd, $J=8.4, 1.8$, 1H), 6.84 (d, $J=8.4$, 1H), 5.85 (br m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.30 (ddd, $J=13.7, 9.10, 4.9$, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0$, 3H)

15

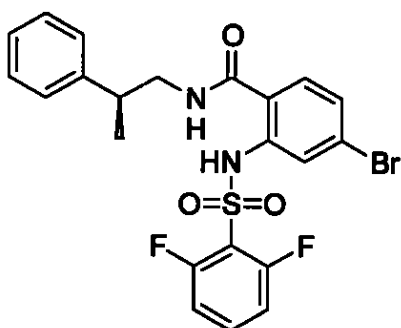
EJEMPLO 36



5

(R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-phenil-propil)-benzamida

10 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, Partes C y D substituyendo hidrocloreuro de (S)-β-metil fenetilamina en la Parte C. HPLC: R_T : 11.05 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{19}BrN_4O_3S_2$, 531.5; m/z encontrado, 530 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.41 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=7.1, 0.9$, 1H), 8.21 (dd, $J=8.8, 0.9$, 1H), 7.84 (d, $J=1.8$, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 7.1$, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.01 (dd, $J=8.4, 1.8$, 1H), 6.83 (d, $J=8.4$, 1H), 5.86 (br m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.30 (ddd, $J=13.6, 9.1, 4.9$, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0, 3H$).

EJEMPLO 37

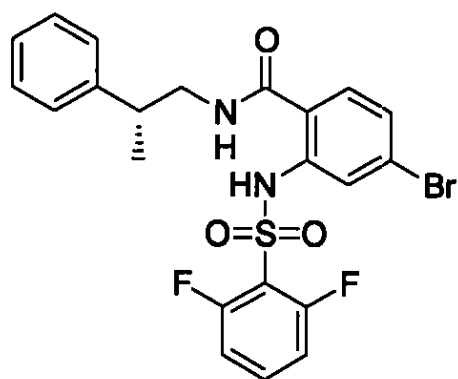
5

(S)-4-bromo-2-(2,6-difluorobenzenesulfonylamino)-N-(2-phenil-propil)-benzamida

Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, Partes C y D

10 substituyendo hidrocloruro de (R)-β-metil fenetilamina en la Parte C. HPLC. R_T : 11.11 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{22}H_{19}BrN_2O_3S$, 509.4; m/z encontrado, 508 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃). 11.44 (s, 1H), 7.86 (d, J=1.8, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.10 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 6.06-6.04 (br m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 1.34 (d, J=7.0, 3H)

15

EJEMPLO 38

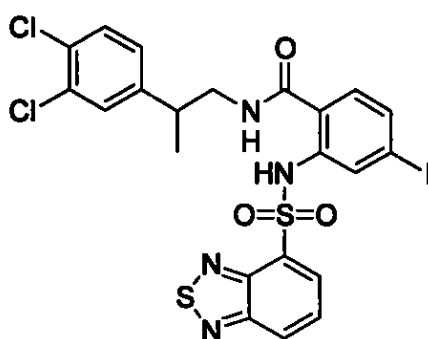
20

125

(R)-4-bromo-2-(2,6-difluorobenzenosulfonilamino)-N-(2-fenil-propil)-**benzamida:**

Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, Partes C y D substituyendo hidrocloreto de (S)-β-metil fenetilamina en la Parte C. HPLC:

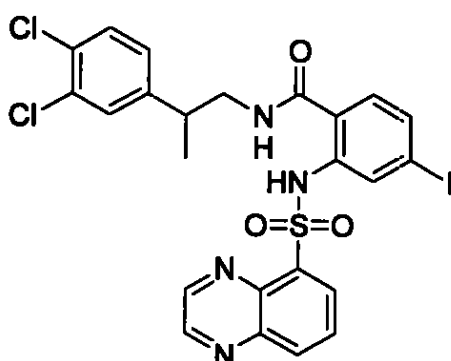
- 5 R_T. 11.11 min. MS (ESI-): masa calculada para C₂₂H₁₉BrF₂N₂O₃S, 509.4, m/z encontrado, 508 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃). 11.49 (s, 1H), 7.86 (d, J=1.8, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.10 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.05 (br m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.37 (ddd, J= 13.7, 9.1, 5.0, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 1.34 (d, J=7.0, 3H).

EJEMPLO 39**2-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonylamino)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4-****yodo-benzamida**

- 20 Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, substituyendo ácido 4-yodo-2-nitrobenzoico en la Parte C. HPLC: R_T: 11.97 min MS (ESI-) masa calculada para C₂₂H₁₇Cl₂IN₄O₃S₂, 647.3; m/z encontrado, 646 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.40 (s, 1H), 8.34 (dd, J=7.0, 0.9, 1H), 8.23 (dd,

J=8.8, 0.9, 1H), 8.04 (d, J=16, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 7.1, 1H), 7.39 (d, J=8.2, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.04 (dd, J=8.3, 2.1, 1H), 6.77 (d, J=8.3, 1H), 5.92-5.90 (br m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.30 (ddd, J=13.7, 8.6, 5.4, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.30 (d, J=7.0, 3H)

5

EJEMPLO 40

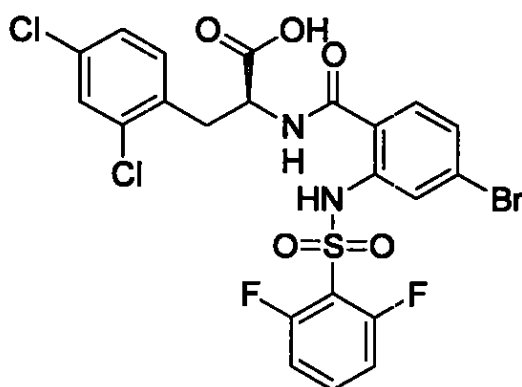
10

N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzamida

15

Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 5, substituyendo cloruro de quinoxalin-5-sulfonilo en la Parte D. HPLC: R_T : 9.46 min. MS (ESI-) masa calculada para $C_{24}H_{19}Cl_2IN_4O_3S$, 641.3; m/z encontrado, 640 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.13 (s, 1H), 9.01 (d, J=1.7, 1H), 8.95 (d, J=1.7, 1H), 8.54 (dd, J=7.4, 1.3, 1H), 8.33 (dd, J=8.5, 1.3, 1H), 8.03 (d, J=16, 1H), 7.89 (dd, J=8.4, 7.5, 1H), 7.38 (d, J=8.23, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.23 (dd, J=8.2, 1.6, 1H), 7.03 (dd, J=8.3, 2.1, 1H), 6.77 (d, J=8.3, 1H), 5.96-5.94 (br m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.29 (ddd, J=13.7, 8.5, 5.5, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 1.29 (d, J=7.0, 1H).

20

EJEMPLO 41

5

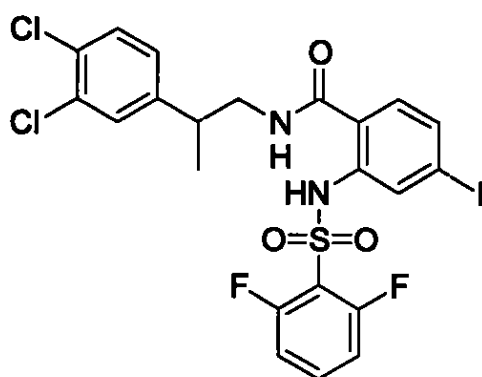
Ácido 2-[4-bromo-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico

- 10 A. Ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-bromo-benzoico. Se sulfoniló 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo y se hidrolizó como en el Ejemplo 1, Parte B ^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6): 11.65 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.5$, 1H), 7.93 (d, $J=1.8$, 1H), 7.74-7.82 (m, 1H), 7.38 (dd, $J=8.5$, 1.9, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H)
- 15 B. Ácido 2-[4-bromo-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico Se trató ácido (S)-2-amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidrocloreto de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico como un sólido blanco. Este éster se acopló con ácido 4-bromo-2-(2,6-difluoro bencenosulfonilamino)-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para proporcionar el compuesto principal. HPLC R_T 10.26 min. MS (ESI-) masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrCl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 608.2; m/z encontrado, 607 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ^1H
- 20

RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.36 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1.8$, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.39 (d, $J=1.6$, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.97 (t, $J=8.7$, 2H), 6.79 (d, $J=7.7$, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.50 (dd, $J=14.2$, 5.5, 1H), 3.29 (dd, $J=14.2$, 8.1, 1H)

5

EJEMPLO 42



10

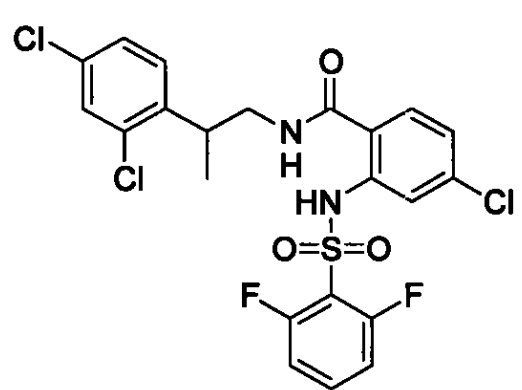
N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzamida

15

Este compuesto se preparó a partir de ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoico y 2-(3,4-dicloro-fenil)-propilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T : 11.98 min. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3\text{S}$, 625.3; m/z encontrado, 624 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.63 (s, 1H), 8.02 (d, $J=1.5$, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8.2$, 1H), 7.34 (br m, 1H), 7.32 (d, $J=1.8$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.3$, 2.1, 1H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.34-6.32 (br m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.40 (ddd, $J=13.7$, 8.5, 5.6, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 1.30 (d, $J=7.0$, 3H).

20

EJEMPLO 43



5

4-Cloro-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida

10

A. Ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-cloro-benzoico

Se sulfoniló 2-amino-4-clorobenzoato de metilo con cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo y se hidrolizó como en el Ejemplo 1, Partes A y B.

B. 4-Cloro-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6.difluoro-

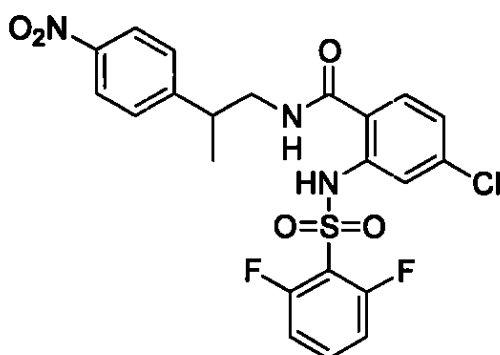
15

de ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-cloro-benzoico e hidroccloruro de 2-(2,4-dicloro-fenil)-propilamina (preparado como en el Ejemplo 5, substituyendo 2,4-diclorofenil-acetonitrilo en la Parte A) como en el Ejemplo 1,

Parte C. HPLC: R_T : 11 20 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{17}Cl_3F_2N_2O_3S$, 533.8, m/z encontrado, 533 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz,

20

$CDCl_3$): 11.62 (s, 1H), 7.73 (d, $J=1.9$, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, $J=1.8$, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.5$, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.05 (br m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6.8$, 3H).

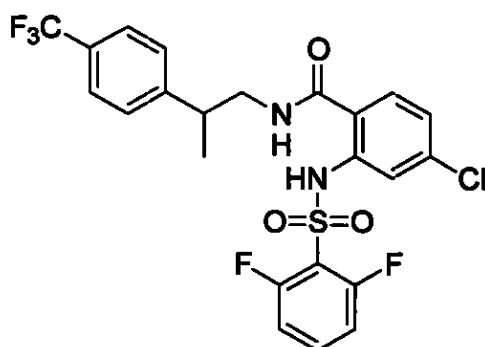
EJEMPLO 44

5

4-Cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-N-[2-(4-nitro-fenil)-propil]-benzamida

10 Este compuesto se preparó a partir de ácido 4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoico e hidrocloruro de 2-(4-nitro-fenil)-propilamina (preparado como en el Ejemplo 5, substituyendo 4-nitrofenil-acetonitrilo en la Parte A) como en el Ejemplo 1, Parte C HPLC: R_T : 10.37 min. MS (ESI-) masa calculada para $C_{22}H_{18}ClF_2N_3O_5S$, 509.9; m/z

15 encontrado, 509 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 11.63 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.69, 1H), 7.69 (d, J=1.7, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.6, 2H), 7.15 (d, J=8.5, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.19-6.17 (br m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.9, 3H).

EJEMPLO 45

5

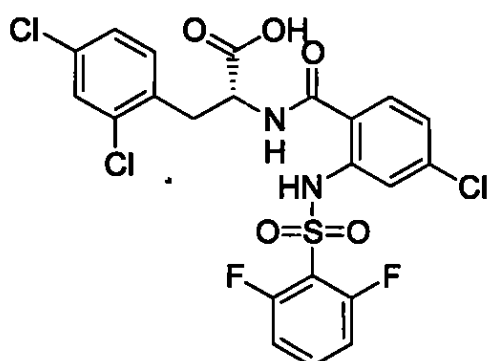
4-Cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-N-[2-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-benzamida

10 Este compuesto se preparó a partir de ácido 4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoico e hidrocloreuro de 2-(4-trifluoro-fenil)-propilamina (preparado como en el Ejemplo 5, substituyendo 4-trifluorofenil-acetonitrilo en la Parte A) como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T 10.93 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{23}H_{18}ClF_5N_2O_3S$, 532.9; m/z encontrado, 532 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$). 11.64 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.0$, 1H), 7.61 (d, $J=8.1$, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.1$, 2H), 7.10 (d, $J=8.5$, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 6.02 (br m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.45 (ddd, $J=13.8, 8.7, 5.4$, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 1.36 (d, $J=7.0$, 1H).

15

EJEMPLO 46

5

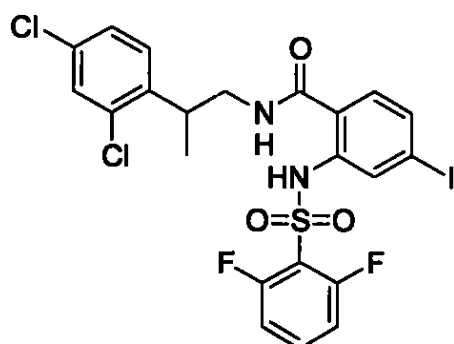


Ácido 2-[4-Cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoylamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico

10

Se trató ácido (R)-2-amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidrocloruro de éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico como un sólido blanco. Este éster se acopló con ácido 4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para dar el compuesto principal. HPLC. R_T . 10.20 min. MS (ESI-). masa calculada para $C_{22}H_{15}Cl_3F_2N_2O_5S$, 563.8; m/z encontrado, 563 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.56 (d, $J=8.1$, 1H), 7.82 (d, $J=8.6$, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.70 (d, $J=2.0$, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.31 (dd, $J=8.3, 2.1$, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.08-5.00 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 1H)

15

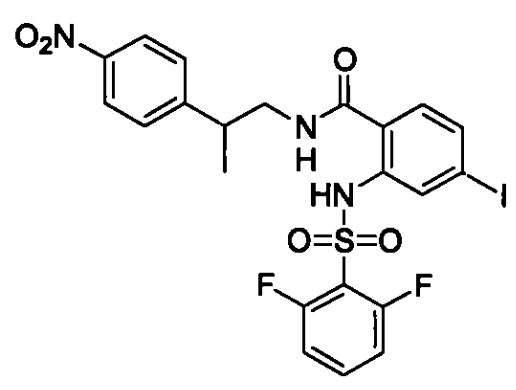
EJEMPLO 47

N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzamida

Este compuesto se preparó a partir de ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoico e hidrocloruro de 2-(4-dicloro-fenil)-propilamina (preparado como en el Ejemplo 5, substituyendo 2,4-dicloro-fenil-acetonitrilo en la Parte A) como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T : 11.10 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{22}H_{17}Cl_2F_2IN_2O_3S$, 625.3, m/z encontrado, 624 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.51 (s, 1H), 8.06 (d, J=1.6, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.39 (d, J=1.8, 1H), 7.35 (dd, J=8.3, 1.6, 1H), 7.27 (d, J=1.9, 2H), 7.04-6.93 (m, 3H), 6.09 (br m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.8, 3H)

EJEMPLO 48

5



2-(2,6-Difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-N-[2-(4-nitro-fenil)-propil]-benzamida

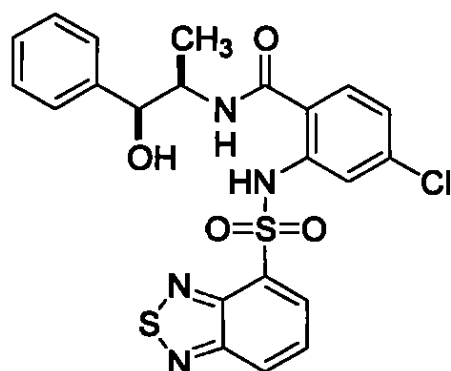
10

Este compuesto se preparó a partir de ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoico e hidrocloruro de 2-(4-nitro-fenil)-propilamina (preparado como en el Ejemplo 5, substituyendo 4-nitro-fenil-acetonitrilo en la Parte A) como en el Ejemplo 1, Parte C HPLC. R_T 10.30 min. MS (ESI-). masa calculada para $C_{22}H_{18}F_2IN_3O_5S$, 601.4; m/z encontrado, 600 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.19 (d, $J=8.7$, 2H), 8.05 (d, $J=1.5$, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.3$, 1H), 6.13 (br m, 1H), 3.74 (td, $J=12.9$, 6.3, 1H), 3.51 (ddd, $J=14.0, 8.5, 5.9$, 1H), 3.26 (m, 1H), 1.38 (d, $J=7.0$, 3H).

15

EJEMPLO 49

5



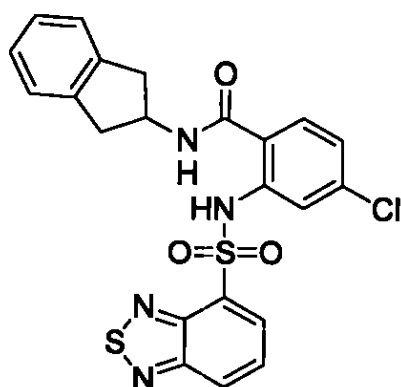
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-((2S,1R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-benzamida

10 Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico con (1S,2R)-(+)-norefedrina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC. R_T : 10.13 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S_2$, 502.05, m/z encontrado, 501 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 11.69 (s, 1H), 8.37 (dd, J=7.0, 1.0, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 1.0, 1H), 7.73 (d, J=2.0, 1H), 7.72 (dd, J=8.8, 7.0, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 7.24 (d, J=8.4, 1H), 6.93 (dd, J=8.4, 2.0, 1H), 6.28 (br d, J=8.3, 1H), 4.98 (d, J=3.0, 1H), 4.45 (ddq, J=8.3, 6.9, 3.0, 1H), 2.60 (br s, 1H), 1.05 (d, J=6.9, 3H).

15

EJEMPLO 50

5

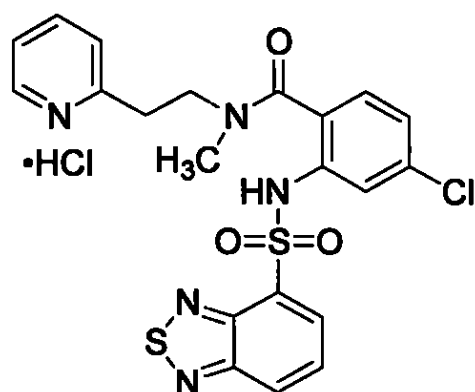


2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-indan-2-il-benzamida

Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-
10 clorobenzoico con 2-aminoindano como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T .
10.24 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{17}ClN_4O_3S_2$, 484.04; m/z
encontrado, 483 [M-H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.64 (s, 1H), 8.37 (dd,
J=7.0, 1.0, 1H), 8.23 (dd, J=8.8, 1.0, 1H), 7.72 (dd, J=8.8, 7.0, 1H), 7.72 (d,
J=2.0, 1H), 7.28-7.19 (m, 4H), 7.14 (d, J=8.4, 1H), 6.89 (dd, J=8.4, 2.0, 1H),
15 6.12 (br d, J=7.5, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.41 (dd, J=16.3, 7.0, 2H), 2.83 (dd,
J=16.3, 3.9, 2H).

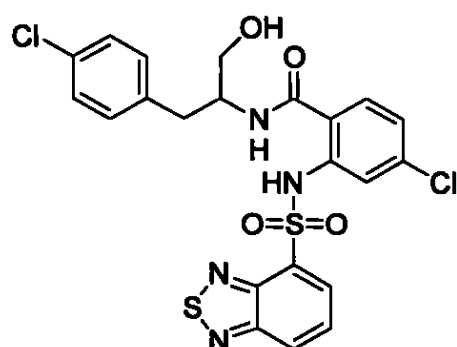
EJEMPLO 51

5



Hidrocioruro de 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-
(piridin-2-il-etil)-benzamida

10 Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico con N-metil-2-piridin-2-etilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. La sal de hidrocioruro se separó como un sólido blanco después de concentración repetida a partir de HCl metanólico. HPLC: R_T 7.10 min. MS (ESI-). masa calculada para $C_{21}H_{18}ClN_5O_3S_2$, 487.05, m/z encontrado, 486 [M-
 15 H^-]. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) ensanchamiento rotamérico 8.79 (br d, $J=4.7$, 1H), 8.61-8.52 (br m, 1H), 8.33 (br d, $J=8.8$, 1H), 8.24-8.16 (br m, 1H), 8.16-8.10 (br m, 1H), 7.98-7.90 (br m, 1H), 7.82-7.75 (br m, 1H), 7.23-7.15 (br m, 1H), 7.00-6.90 (br m, 1H), 3.95-3.83 (br m, 2H), 3.49-3.38 (br m, 2H), 2.92 (br s, 3H).

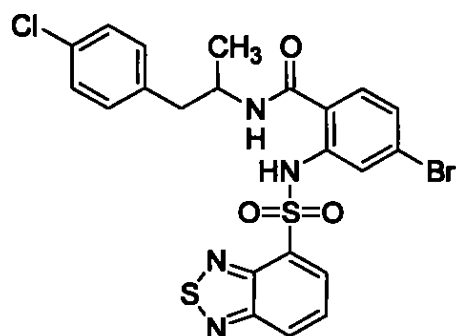
EJEMPLO 52

5

(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-hidroximetil-etil]-benzamida

10 Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico con (±)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-propan-1-ol como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T : 9.71 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_4S_2$, 536.01; m/z encontrado, 535/537 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.57 (s, 1H), 8.38 (br d, $J=6.2$, 1H), 8.22 (br d, $J=8.4$, 1H), 7.71 (br m, 2H), 7.35-7.10 (br m, 5H), 6.92 (br d, $J=6.0$, 1H), 6.30 (br m, 1H), 4.36-4.27 (br m, 1H), 3.76-3.62 (br m, 2H), 2.98-2.85 (br m, 2H), 1.92 (br s, 1H).

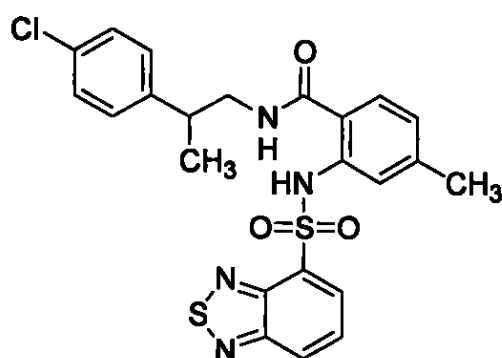
15

EJEMPLO 53

5

(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-benzamida

10 Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromobenzoico con (±)-2-(4-cloro-fenil)-1-metilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T : 10.50 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{18}BrClN_4O_3S_2$, 563.97, m/z encontrado, 563/565 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.61 (s, 1H), 8.37 (dd, $J=7.0, 1.2$, 1H), 8.22 (dd, $J=8.8$, 1H),
 15 7.88 (d, $J=1.8$, 1H), 7.72 (dd, $J=8.8, 7.0$, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=8.4, 1.8$, 1H), 7.01 (d, $J=8.4$, 1H), 5.74 (br d, $J=7.8$, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 2.88 (dd, $J=13.6, 5.6$, 1H), 2.75 (dd, $J=13.6, 7.1$, 1H), 1.17 (d, $J=6.7$, 3H).

EJEMPLO 54

5

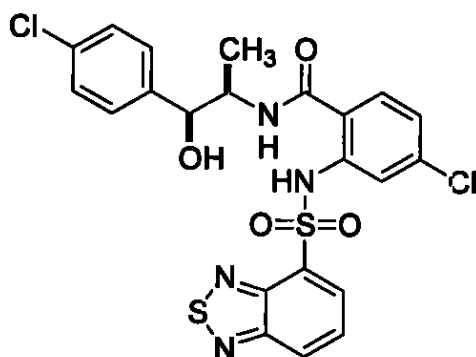
(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-4-metil-benzamida

10 Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-metil-benzoico con (±)-2-(4-cloro-fenil)-propilamina como en el Ejemplo 1, Parte C

HPLC: R_T : 10.22 min MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{23}H_{21}ClN_4O_3S_2$, 500.07; m/z encontrado, 499 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.48 (s, 1H), 8.31 (dd, J=7.0, 10, 1H), 8.18 (dd, J=8.8 1H), 7.67 (dd, J=8.8, 7.0 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.0, 1H), 6.71 (d, J=8.0, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (d, J=7.0, 3H).

15

EJEMPLO 55



5

2-(Benzof[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-benzamida

10 A (R)-4-Bencil-3-propionil-oxazolidin-2-ona. A una solución de (R)-4-bencil-oxasolidin-2-ona (3.0 g, 16.9 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se agregó n-BuLi (2.5M de hexanos, 7.1 ml, 17.8 mmol) en goteo rápido mediante jeringa. La solución se agitó durante 20 minutos a -78°C. Se agregó cloruro de propionilo (1.6 ml, 18.4 mmol) rápidamente mediante jeringa. La

15 solución de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche, después de apagó por la adición de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía flash

20 (EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto principal como un sólido blanco (3.70 g, 94%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.36-7.25 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.20 (dd, J=9.1, 7.5, 1H), 4.17 (dd, J=9.1, 3.1,

1H), 3.31 (dd, J=13.4, 3.3 1H), 2.99 (dq, J=17.9, 7.4 1H), 2.93 (dq, J=17.9, 7.3, 1H), 2.77 (dd, J=13.4, 9.6, 1H), 1.21 (t, J=7.3, 3H).

B. (R)-4-Bencil-3-[(2R,3R)-3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propionil]-oxazolidin-2-ona. A una solución de (R)-4-Bencil-3-propionil-oxazolidin-2-ona (1.0 g, 4.3 mmol) en DCM seco (10 ml) a 0°C bajo atmósfera
5 inerte se adicionó n-Bu₂BOTf (1.32, 5.2 mmol) seguido por Et₃N (0.78 ml, 5.6 mmol) ambos por goteo vía jeringa manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna por debajo de 4°C. Después de 30 min. a 0°C, la mezcla se enfrió a 65°C, y se agregó por goteo por jeringa una solución de p-
10 clorobenzaldehído (661 mg, 4.7 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 65°C, después se dejó calentar a 0°C lentamente y se mantuvo a 0°C por 1 h. La reacción se apagó por la adición de 3:1 de MeOH/solución tampón de fosfato de pH 7 (20 ml). Una solución 2:1 de MeOH/H₂O₂ al 30% (15 ml) se agregó con cuidado mediante pipeta
15 manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna por debajo de 10°C. Después de terminar la adición, la mezcla se concentró, y el residuo se vertió en agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía flash (0 a 30% de EtO en 1:1 hexanos/DCM) para
20 proporcionar el aducto de aldol como una espuma blanca (1.32 g, 82%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃). 7.37-7.26 (m, 7H), 7.23-7.17 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 4.03 (dq, J=7.0, 3.6, 1H), 3.25 (dd,

J=13.4, 3 3 1H), 3.20 (d, J=2 5, 1H), 2.79 (dd, J=13.4, 9 4, 1H), 1.18 (d, J=7 0, 3H).

C. Ácido (2R,3R)-3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propiónico

Una solución de (4R)-4-bencil-3-[(2R,3R)-3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-metil-
5 propionil]oxazolidin-2-ona (1.32 g, 3 53 mmol) en 4:1 THF/agua (20 ml) se
enfrió a 0°C y se trató con H₂O₂ acuoso al 30% (1.5 ml, 13.2 mmol) y LiOH (1
M en agua, 5.6 ml, 5.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a
0°C, y después se agregó una solución de Na₂SO₃ (1.76 g, 14 mmol) en agua
(10 ml). La mezcla se concentró a una temperatura mayor de 30°C. La capa
10 acuosa se extrajo con DCM (3x), después se acidificó con HCl concentrado y
se extrajo con EtOAc (4x). Las capas de EtOAc combinadas se secaron
(Na₂SO₄) y se concentraron para dar el ácido crudo, el cual se usó sin
purificación adicional (0.76 g, cuantificado). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.36-
7 32 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 5 16 (d, J=3.9, 1H), 2 81 (dq, J=7.2, 3.9, 1H),
15 1.15 (d, J=7.2, 3H).

D. Ácido (2R,3R)-3-(ter-butil-dimetil-sililo)-3-(4-cloro-fenil)-2-
metil-propiónico. Una solución de ácido (2R,3R)-3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-
metil-propiónico (0.76 g, 3.5 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0°C y se trató
con 2,6-lutidina (1.24 ml, 10.6 mmol) y trifluorometanosulfonato de ter-
20 butildimetilsililo (1 9 ml, 8 27 mmol). La solución de reacción se agitó a 0°C
durante 30 min., después se dejó calentar a la temperatura ambiente y se
agitó 1 h. La reacción se apagó con HCl 1 M y la mezcla se extrajo con DCM
(3x). Las capas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar

el éster bis-sililado. El silil éster se agitó en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con K_2CO_3 acuoso al 5% (5 ml). La mezcla se agitó 3 h, después se concentró, se diluyó con HCl 1N, y se extrajo con DCM (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el ácido crudo, el cual se usó sin purificación adicional (1.06 g, 91%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.32-7.27 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.01 (d, $J=5.3$, 1H), 2.70 (dq, $J=7.2, 5.6$, 1H), 1.11 (d, $J=6.8$, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).

E. Éster ter-butilico del ácido (1R,2S)-[2-(ter-butil-dimetil-sililoxi)-2-(4-cloro-fenil)-2-metil-etil carbámico. A una solución de ácido (2R,3R)-3-(ter-butil-dimetil-sililoxi)-3-(4-cloro-fenil)-2-metil-propiónico (0.93 g, 2.8 mmol) en THF (30 ml) a 0°C se agregó Et_3N (0.438 ml, 3.1 mmol) seguido por cloroformato de etilo (0.30 ml, 3.1 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0°C, y se agregó una solución de NaN_3 (552 mg, 8.5 mmol) en agua (10 ml). La solución de reacción se agitó durante 4 h con calentamiento a la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con Et_2O (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar la azida de acilo cruda. Se calentó una mezcla de la azida de acilo, ter-butanol (10 ml), y tolueno (20 ml) a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (354 mg, 31%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.28 (s, 4H), 4.90 (br s,

145

1H), 4.60 (br d, J=8.0, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.88 (d, J=6.8, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.13 (s, 3H)

F. Hidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-(4-cloro-fenil)-propan-1-ol

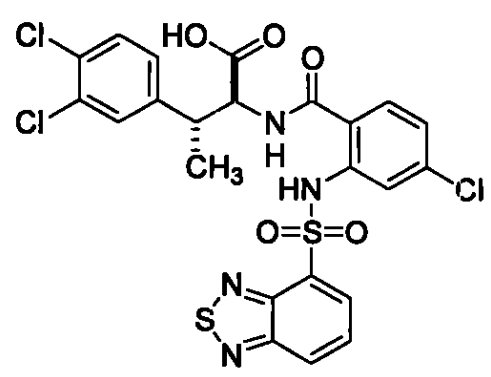
Una solución de éster ter-butilico del ácido (1R,2S)-[2-(ter-butil-dimetil-sililoxi)-

5 2-(4-cloro-fenil)-2-metil-etil carbámico (354 mg, 0.88 mmol) en MeOH (10 ml) aq temperatra ambiente se trató con HCl (4M en dioxano, 3 ml). Después de 1 h, la mezcla se concentró para proporcionar la amina deseada como la sal de hidrocloruro (200 mg, cuantificado). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.43-7.37 (m, 4H), 4.91 (d, J=3.4, 1H), 3.50 (dq, J=6.8, 3.5, 1H), 1.07 (d, J=6.8, 3H)

10 G. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-benzamida. Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico con hidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-(4-cloro-fenil)-propan-1-ol como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T: 10.17 min. MS (ESI-): masa calculada para C₂₂H₁₈Cl₂N₄O₄S₂,
15 536.01; m/z encontrado, 535/537 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.64 (s, 1H), 8.39 (dd, J=7.0, 1.0, 1H), 8.23 (dd, J=8.8, 1.0, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 7.0, 1H), 7.72 (d, J=2.0, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.5, 1H), 6.95 (dd, J=8.4, 2.0, 1H), 6.22 (br d, J=8.1, 1H), 4.97 (d, J=2.9, 1H), 4.42 (ddq, J=8.3, 7.0, 2.9, 1H), 1.04 (d, J=6.9, 3H).

EJEMPLO 56

5



Ácido (2S,3R)-2-[2-(Benzof[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-butírico

10 A. Alcohol 3,4-diclorocinámico A una suspensión agitada de
ácido 3,4-diclorocinámico (25.39 g, 117 mmol) en THF (117 ml) a temperatura
ambiente se agregó Et₃N (16.7 ml, 120 mmol). La mezcla resultante se enfrió
en un baño de hielo y se trató con cloroformato de etilo (11.5 ml, 120 mmol)
manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna por debajo de 10°C. La
15 suspensión espesa resultante se agitó rápidamente por 1 h en un baño de
hielo. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, lavando
con THF. El filtrado se concentró para dar el carbonato mezclado. El
carbonato crudo se agitó en MeOH (71 ml) a temperatura ambiente agregando
NaBH₄ (16.82 g, 445 mmol) por partes manteniendo al mismo tiempo la
20 temperatura interna por debajo de 45°C. La mezcla se agitó durante toda la
noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se lavó con NaOH 1N
(2x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un sólido
blanco, el cual se recrystalizó (EtOAc/hexanos) para dar 3 cepas del alcohol

cinamílico deseado totalizando 15.9 g (67%, 96% de pureza por ^1H RMN) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.46 (d, $J=2.1$, 1H), 7.38 (d, $J=8.3$, 1H), 7.20 (dd, $J=8.4$, 2.1, 1H), 6.54 (dt, $J=15.9$, 1.5, 1H), 6.36 (dt, $J=15.9$, 5.3, 1H), 4.34 (ddd, $J=5.8$, 5.3, 1.5, 1H), 1.51 (t, $J=5.8$, 1H).

5 B. (2S-trans)-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-oxiranil]-metanol. A una suspensión de mallas moleculares de 4 Å en polvo (3.2 g) en DCM (144 ml) se agregó $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (0.864 ml, 2.93 mmol), tartrato de (+)-L-diisopropilo (0.924 ml, 4.39 mmol), y t-BuOOH (5.5 M en decano, 10.8 ml, 59.4 mmol). La mezcla se enfrió a -20°C agitada durante 1 hora. Se agregó vía cánula una solución
10 de alcohol 3,4-diclorocinamílico (6.0 g, 29.5 mmol) en DCM (30 ml). Después de 18 horas a -20°C , la reacción se apagó por la adición de NaOH acuoso al 10% y salmuera (10%, 4 ml). El baño de enfriamiento se retiró, y después de agitar durante 20 minutos, se agregó Et_2O (30 ml) seguido por MgSO_4 (8 g) y tierra diatomácea (8 g). La mezcla se agitó rápidamente durante 15 minutos,
15 después se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea, lavando con Et_2O en exceso. El filtrado se concentró, y el epóxido deseado se cristalizó a partir del residuo amarillo con una mezcla caliente de DCM/hexanos para dar 4.22 g (65%) de cristales amarillo pálido. Se determinó que el epóxido era >95% ee por análisis de ^1H RMN para ambos derivados R-
20 y S- de éster de Mosher. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.42 (d, $J=8.3$, 1H), 7.37 (d, $J=2.0$, 1H), 7.13 (dd, $J=8.3$, 2.0, 1H), 4.04 (dd, $J=12.9$, 2.2, 1H), 3.91 (d, $J=2.0$, 1H), 3.82 (dd, $J=12.9$, 3.4, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 1.80 (br s, 1H).

C. (2R,3R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-butano-1,2-diol. A una suspensión de CuCN (5.20 g, 58.1 mmol) en Et₂O seco (300 ml) bajo atmósfera inerte a -78°C se agregó MeLi (1.6 M en Et₂O, 73 ml, 117 mmol). Se formó un precipitado amarillo, y la mezcla se agitó hasta homogeneidad (1 h). Se agregó por goteo vía cánula una solución de (2S-trans)-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-oxiranil]-metanol (4.22 g, 19.3 mmol) en Et₂O (80 ml) durante 40 min. La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C, después se dejó calentar hasta 0°C durante 2 h. La reacción se apagó por la adición cuidadosa de NH₄Cl acuoso saturado (160 ml) ocasionando una vigorosa evolución de gas y la precipitación de un sólido blanco y amarillo. Se agregó NH₄OH (3% de NH₃, 20 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 min. La mezcla bifásica se separó, y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3x). Las capas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para dar el diol como un líquido viscoso incoloro (3.40 g, 75%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.40 (d, J=8.3, 1H), 7.36 (d, J=2.1, 1H), 7.10 (dd, J=8.4, 2.2, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.84 (quint, J=7.2, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 1.96 (br s, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.26 (d, J=7.1, 3H).

D. (2R,3R)-1-(ter-Butil-dimetil-sililoxi)-3-(3,4-dicloro-fenil)-butano-2-ol A una solución agitada de (2R,3R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-butano-1,2-diol (3.20 g, 13.6 mmol) e imidazol (1.39 g, 20.4 mmol) en DCM (28 ml) a temperatura ambiente se agregó cloruro de ter-butilmetilsililo (TBSCl; 2.15 g, 14.3 mmol). La solución se agitó durante 1 h, después se apagó por la adición

de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml). La mezcla se agitó durante 5 min., las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un líquido amarillo viscoso. El producto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para dar 4.52 g (95%) del producto deseado como un líquido viscoso incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37 (d, $J=8.3$, 1H), 7.36 (d, $J=2.1$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.2$, 2H, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.65 (dd, $J=9.9$, 3.8, 1H), 3.45 (dd, $J=9.9$, 7.1, 1H), 2.81 (quint, $J=7.0$, 1H), 2.37 (d, $J=4.0$, 1H), 1.25 (d, $J=7.2$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

10 E. (2R,3R)-1-(ter-Butil-dimetil-sililo)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-metanosulfonilo-butano. A una solución de (2R,3R)-1-(ter-Butil-dimetil-sililo)-3-(3,4-dicloro-fenil)-butan-2-ol (4.63 g, 13.2 mmol) en DCM (44 ml) a 0°C se agregó Et_3N (4.6 ml, 33.0 mmol), DMAP (81.0 mg, 0.7 mmol), y MsCl (2.2 ml, 28.4 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un aceite anaranjado. El producto se purificó por cromatografía flash (Et₂O/hexanos) para dar 4.99 g (88%) del producto deseado como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.39 (d, $J=8.3$, 1H), 7.35 (d, $J=2.1$, 1H), 7.12 (dd, $J=8.2$, 2H, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.65 (dd, $J=9.9$, 3.8, 1H), 3.45 (dd, $J=8.3$, 2.1, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.71 (dd, $J=11.4$, 5.7, 1H), 3.64 (dd, $J=11.4$, 4.3, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.36 (d, $J=7.2$, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

F. (2R,3R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-metanosulfoniloxi-butano-1-ol A una solución de (2R,3R)-1-(ter-Butil-dimetil-sililoxi)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-metanosulfoniloxi-butano (4.99 g, 11.7 mmol) en THF (117 ml) a 0°C se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 1.0 M en THF, 23.4 ml). La solución se agitó a 0°C durante 15 min., después de diluyó con HCl 1N (100 ml) y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un aceite amarillo. El producto se purificó por cromatografía flash (EtOAc/Hexanos) para dar 3.45 g (94%) del producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.41 (d, J=8.0, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 2.4, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.17 (q, J=7.1, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.98 (br s, 1H), 1.36 (d, J=7.2, 3H).

G. Éster metílico del ácido (2R,3R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-metanosulfoniloxi-butírico Se preparó reactivo de Jones mezclando óxido de cromo (VI) (2.87 g, 28.7 mmol), ácido sulfúrico (2.44 ml), y agua (9.5 ml) durante 10 minutos. La solución se usó directamente, y se agregó por goteo a una solución de (2R,3R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-metanosulfoniloxi-butano-1-ol (1.50 g, 4.79 mmol) en acetona (100 ml). Después de 4 h, se agregó isopropanol (9 ml) y la mezcla se concentró. Se adicionó agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron para obtener el ácido crudo. A una solución de ácido (2R,3R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-metanosulfoniloxi-butírico (1.57 g, 4.80 mmol) en DMF (20 ml) se agregó KHCO₃ (1.44 g, 14.4 mmol) y MeI (0.90 ml, 14.4 mmol). Después de 12 h, la

mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía flash para dar 1.13 g (69% en 2 etapas) del producto deseado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.38 (d, $J=8.3$, 1H), 7.31 (d, $J=2.1$, 1H), 7.08 (dd, $J=8.3$, 2.1, 1H), 5.14 (d, $J=4.7$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.43 (d, $J=7.2$, 3H).

H. Éster metílico del ácido (2S,3R)-2-azido-3-(3,4-dicloro-fenil)-butírico. A una solución de éster metílico del ácido (2R,3R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-metanosulfonilo-butírico (0.70 g, 2.05 mmol) en DMF (10 ml) se agregó NaN_3 (0.27 g, 4.10 mmol). La reacción se calentó a 55°C durante toda la noche. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (2x), se secó (MgSO_4), y se concentró. El producto se purificó por cromatografía flash para dar 0.42 g (71%) de producto. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7.39 (d, $J=8.3$, 1H), 7.35 (d, $J=2.1$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.3$, 2.1, 1H), 3.96 (d, $J=6.4$, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0$, 3H).

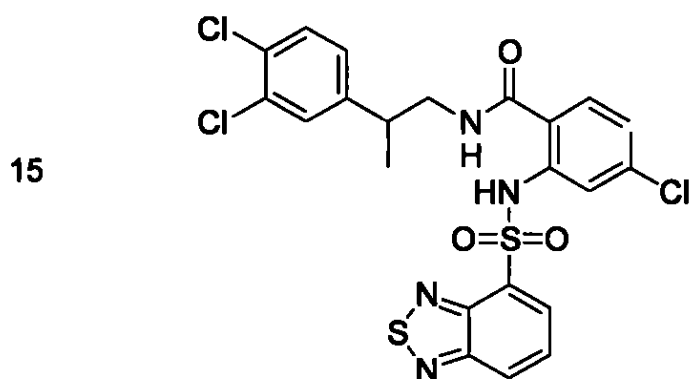
I. Éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-butírico. A una solución de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-azido-3-(3,4-dicloro-fenil)-butírico (0.42 g, 1.46 mmol) en EtOAc (30 ml) se agregó catalizador de Lindlar. La mezcla se hidrogenó a 239 Pa (50 psi). Después de 16 h, la mezcla de reacción se filtró a través de SiO_2 y se concentró para dar 0.28 g (74%) del producto deseado. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7.39 (d, $J=8.3$, 1H), 7.35 (d, $J=2.1$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.3$, 2.1, 1H), 3.96 (d, $J=6.4$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0$, 3H).

J. Ácido (2S,3R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-butírico. Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico con éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-butírico como en el Ejemplo 1,

5 Parte C. HPLC: R_T . 10.22 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{23}H_{17}Cl_3N_4O_5S_2$, 597.97; m/z encontrado, 597/599 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.26 (s, 1H), 8.36 (dd, $J=7.0, 10, 1H$), 8.21 (dd, $J=8.8, 1.0, 1H$), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.37 (d, $J=8.3, 1H$), 7.27 (m, 1H), 7.23 (d, $J=6.4, 1H$), 7.04 (dd, $J=8.2, 2.0, 1H$), 6.96 (dd, $J=8.4, 1H$), 6.44 (d, $J=8.6, 1H$), 4.97-4.94 (m,

10 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 1.46 (d, $J=7.2, 3H$).

EJEMPLO 57



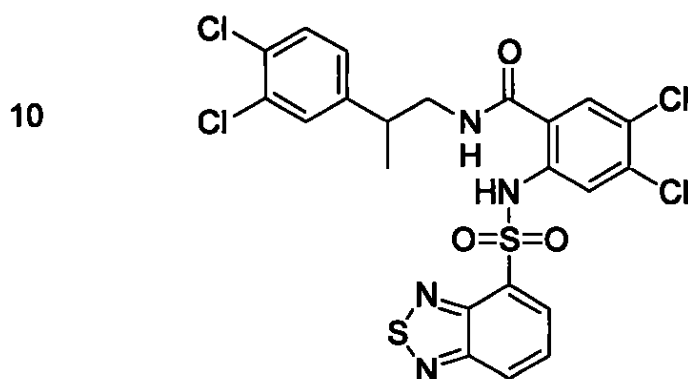
(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida

20

El compuesto principal se preparó a partir de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico e hidrocloruro de (±)-2-(3,4-dicloro-fenil)-propilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T .

11.97 min. MS (ESI-). masa calculada para $C_{22}H_{17}Cl_3N_4O_3S_2$, 553.98, m/z encontrado, 553/555/557 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.51 (s, 1H), 8.36 (dd, $J=7.0, 1.1, 1H$), 8.22 (dd, $J=8.8, 1.0, 1H$), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.40 (d, $J=8.2, 1H$), 7.29 (d, $J=2.1, 1H$), 7.04 (dd, $J=8.3, 2.1, 1H$), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.89 (d, $J=8.4, 2.0, 1H$), 5.81 (s, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 1.30 (d, $J=7.0, 3H$).

EJEMPLO 58



15 **(±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida**

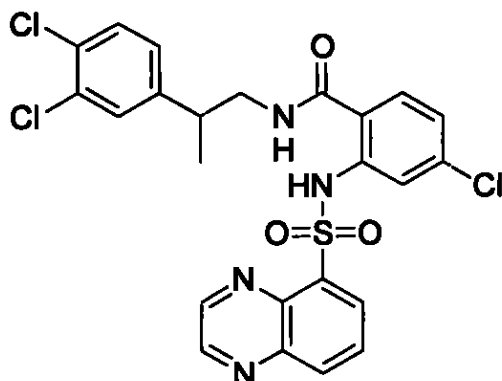
El compuesto principal se preparó a partir de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-diclorobenzoico e hidrocloreuro de (±)-2-(3,4-dicloro-fenil)-propilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC. R_T : 12.51 min. MS (ESI-) masa calculada para $C_{22}H_{16}Cl_4N_4O_3S_2$, 587.94; m/z encontrado, 587/589/591 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.22 (s, 1H), 8.35 (d, $J=7.0, 1H$), 8.24 (d, $J=8.8, 1.0, 1H$), 7.89 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.2, 1H$), 7.29 (d, $J=2.0, 1H$), 7.14 (s, 1H), 7.05 (dd, $J=8.2, 2.0$,

20

1H), 5.79 (s, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 1.31 (d, J=7.0, 3H).

EJEMPLO 59

5



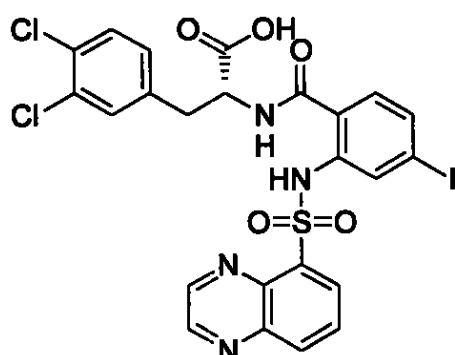
10

(±)-4-Cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzamida

El compuesto principal se preparó a partir de ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico e hidrocloruro de (±)-2-(3,4-dicloro-fenil)-propilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC. R_T . 10.78 min. MS (ESI+): masa calculada para $C_{24}H_{19}Cl_3N_4O_3S$, 548.02; m/z encontrado, 551/553 $[M+H]^+$, m/z encontrado, 571/575 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.21 (s, 1H), 9.04 (d, J=1.7, 1H), 8.96 (d, J=1.7, 1H), 8.57 (dd, J=7.3, 1.3, 1H), 8.33 (dd, J=8.5, 1.2, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.71 (d, J=1.9, 1H), 7.39 (d, J=8.2, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.04 (dd, J=8.2, 1H), 6.99 (d, J=8.4, 1H), 6.88 (dd, J=8.4, 2.0, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 1.30 (d, J=7.0, 3H).

EJEMPLO 60

5



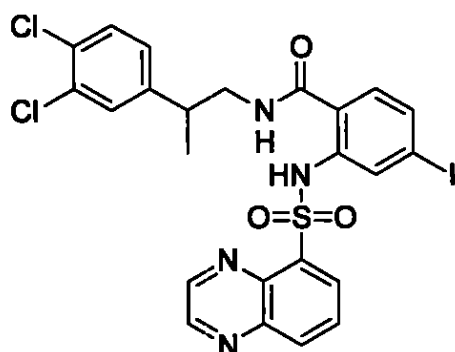
Ácido (R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

10 Se trató ácido (R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidrocloreto de éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico como un sólido blanco. Éste éster se acopló a 4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico resultante se

15 hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para dar el compuesto principal.

HPLC: R_T : 10.06 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{24}H_{17}Cl_2IN_4O_5S$, 669.93; m/z encontrado, 669/671 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 10.85 (s, 1H), 9.00 (d, J=1.8, 1H), 8.92 (d, J=1.7, 1H), 8.54 (dd, J=7.4, 1.2, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.07 (d, J=1.5, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.47-7.22 (m, 3H), 6.98

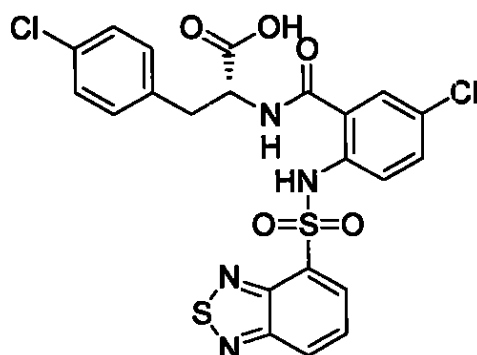
20 (dd, J=8.2, 2.0, 1H), 6.87 (d, J=8.3, 1H), 6.37 (d, J=7.7, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.23 (dd, J=14.2, 5.9, 1H), 3.14 (dd, J=14.1, 6.1, 1H).

EJEMPLO 61

5

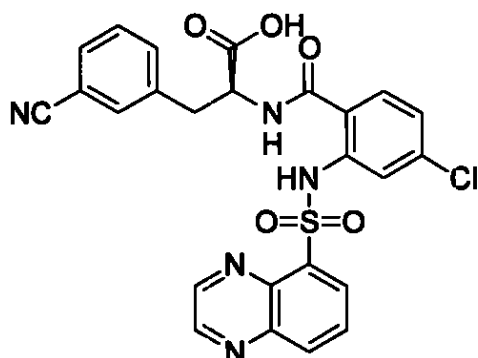
(±)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzamida

- 10 El compuesto principal se preparó a partir de ácido 4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico e hidrocloruro de (±)-2-(3,4-dicloro-fenil)-propilamina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T : 10.97 min. MS (ESI+). masa calculada para $C_{24}H_{19}Cl_2IN_4O_3S$, 639.96; m/z encontrado, 641/643 $[M+H]^+$, m/z encontrado, 663/665 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.07 (s, 1H), 9.03 (d, $J=1.8$, 1H), 8.95 (d, $J=1.8$, 1H), 8.56 (dd, $J=7.4$, 1.4, 1H), 8.33 (dd, $J=8.5$, 1.4, 1H), 8.05 (d, $J=1.6$, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8.2$, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.02 (dd, $J=8.3$, 2.1, 1H), 6.75 (d, $J=8.2$, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 1.29 (d, $J=7.0$, 3H).
- 15

EJEMPLO 62

Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoylamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico

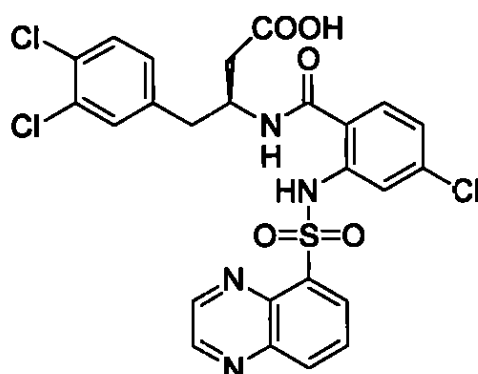
Se trató ácido (R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico como un sólido blanco. Éste éster se acopló con 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para dar el compuesto principal. HPLC: R_T 10.28 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{22}H_{16}Cl_2N_4O_5S_2$, 549.99; m/z encontrado, 549/551 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 10.92 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.0$, 1H), 8.19 (d, $J=8.8$, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.64 (d, $J=9.0$, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.14 (d, $J=2.3$, 1H), 7.08 (d, $J=8.3$, 2H), 6.38 (d, $J=7.3$, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 3.29 (dd, $J=14.3, 5.7$, 1H), 3.20 (dd, $J=14.2, 5.8$, 1H).

EJEMPLO 63

Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3-ciano-fenil)-propiónico

Se trató ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(3-ciano-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidrocloreto de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3-ciano-fenil)-propiónico como un sólido blanco. Éste éster se acopló a ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para dar el compuesto principal

HPLC: R_T : 8.94 min MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{25}H_{18}ClN_5O_5S$, 535.07; m/z encontrado, 534/536 [M-H]⁻ ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 11.01 (s, 1H), 9.03 (d, J=1.7, 1H), 8.94 (d, J=1.7, 1H), 8.57 (d, J=7.4, 1H), 8.33 (d, J=8.5, 1H), 7.90 (t, 7.5, 1H), 7.74 (d, J=1.9, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.4, 1H), 6.93 (dd, J=5.6, 1.9, 1H), 6.40 (d, J=7.3, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 3.36 (dd, J=14.1, 6.0, 1H), 3.25 (dd, J=14.2, 5.6, 1H).

EJEMPLO 64

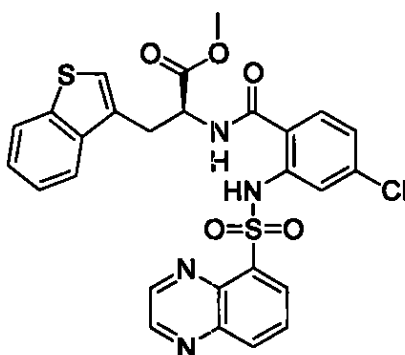
5

Ácido (S)-3-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoylamino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-butírico

10 Se trató ácido (S)-3-(ter-butoxicarbonilamino)-4-(3,4-dicloro-fenil)-butírico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidrocloreto de éster metílico del ácido (S)-3-amino-4-(3,4-dicloro-fenil)-butírico como un sólido blanco. Éste éster se acopló a ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico

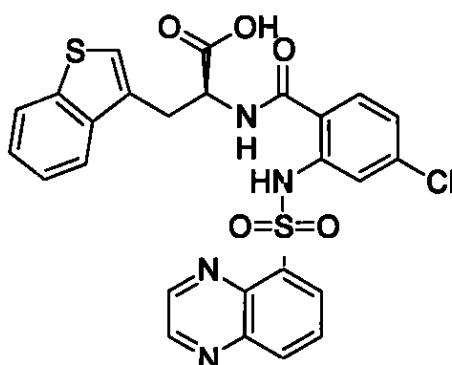
15 resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E. HPLC: R_T 9.78 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{25}H_{19}Cl_3N_4O_5S$, 592.01; m/z encontrado, 593/595 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8.97 (d, J=1.8, 1H), 8.93 (d, J=1.8, 1H), 8.55 (dd, J=7.4, 1.3, 1H), 8.33 (dd, J=8.5, 1.3, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.69 (d, J=2.0, 1H), 7.42 (d, J=8.2, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.16 (dd, J=8.2, 2.0, 1H), 6.97 (dd, J=8.6, 2.0, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 2.90 (dd, J=13.7, 6.1, 1H), 2.81 (dd, J=13.7, 7.7, 1H), 2.54 (dd, J=15.9, 6.2, 1H), 2.45 (dd, J=15.9, 7.4, 1H).

20

EJEMPLO 65

Éster metílico del ácido (S)-3-(Benzo[b]tiofen-3-il-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

- Se trató ácido 3-Benzo[b]tiofen-3-il-2-(ter-butoxicarbonilamino)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidrocloruro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-benzo[b]tiofen-3-il-propiónico como un sólido blanco. Este éster se acopló a ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C, para dar el compuesto principal
- HPLC: R_T 10.33 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{27}H_{21}ClN_4O_5S_2$, 580.06; m/z encontrado, 597/581 $[M-H]^-$. 1H RMN (400;MHz, $CDCl_3$). 11.35 (s, 1H), 8.94 (d, J , = 1.8, 1H), 8.85 (d, J = 1.88, 1H), 8.58 (dd, J = 7.3, 1.4, 1H), 8.31 (dd, J = 8.5, 1.3, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.0, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H) 7.37-7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.4, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 6.45 (d, J = 7.1, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 14.7, 5.8, 1H), 3.45 (dd, J = 14.8, 5.2, 1H).

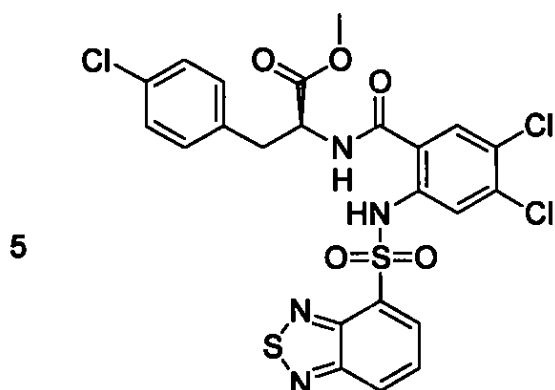
EJEMPLO 66

5

Ácido (S)-3-Benzo[b]tiofen-3-il-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

10 Se hidrolizó éster metílico del ácido 3-benzo[b]tiofen-3-il-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte E. HPLC. R_T 9.67 min MS (ESI-): masa calculada para $C_{26}H_{19}ClN_4O_5S_2$, 566.05, m/z encontrado, 565/567 $[M-H]^-$. 1H RMN (500;MHz, $CDCl_3$): 11.09 (s, 1H), 8.96 (d, J = 1.8, 1H), 8.84 (d, J = 1.8, 1H), 8.54 (dd, J = 7.4, 1.3, 1H), 8.28 (dd, J = 8.5, 1.3, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.4, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 6.35 (d, J = 7.2, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 15.0, 5.5, 1H), 3.47 (dd, J = 15.0, 6.0, 1H).

15

EJEMPLO 67

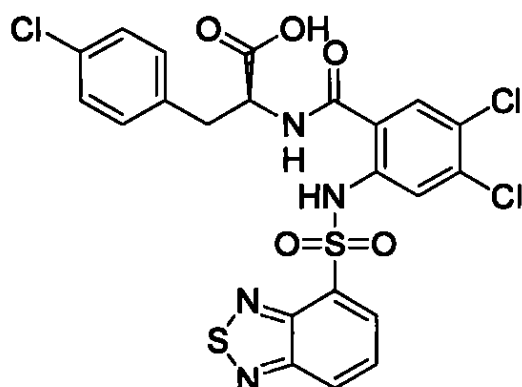
Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico

10 Se trató ácido 3(S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A, para producir hidrocloreuro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico como un sólido blanco. Este éster se acopló a ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C, para dar el compuesto

15 principal. HPLC: R_T 11.61 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{23}H_{17}Cl_3N_4O_5S_2$, 597.97; m/z encontrado, 597/599 $[M-H]^-$ 1H RMN (500, MHz, $CDCl_3$): 11.20 (s, 1H), 8.36 (d, J, = 6.3, 1H), 8.23 (d, J = 8.7, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 3H) 6.98 (d, J = 8.3, 2H), 6.38 (d, J = 7.3, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 2H).

EJEMPLO 68

5

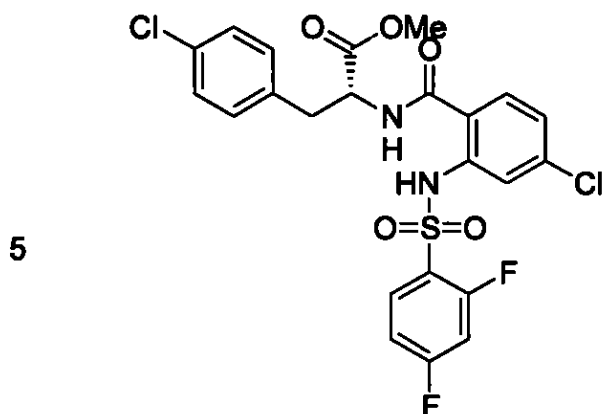


Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico

10 Se hidrolizó éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte E, para dar el compuesto principal. HPLC: R_T 10.34 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{15}Cl_3N_4O_5S_2$, 583.95; m/z encontrado, 583/585 $[M-H]^-$. 1H RMN (500,MHz, $CDCl_3$): 11.07 (s, 1H), 8.34 (d, J, = 7.9, 1H), 8.22 (d, J = 8.8, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 3H) 7.07 (d, J = 8.2, 2H), 6.38 (d, J = 7.2, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 14.2, 5.7 1H), 3.21(dd, J = 14.2, 5.8, 1H)

20 Los ejemplos 69-93 se prepararon como de describió en los ejemplos anteriores. Para cada compuesto se obtuvieron datos analíticos satisfactorios.

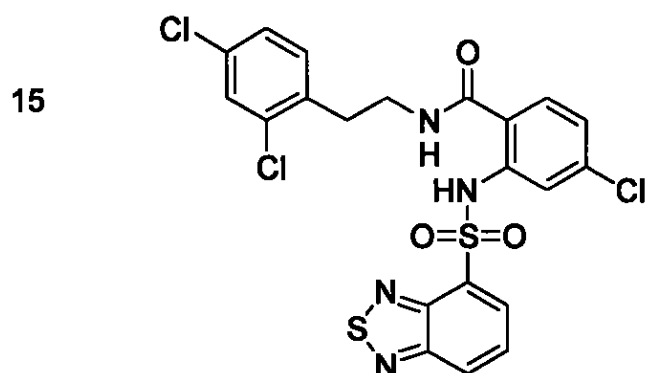
EJEMPLO 69



**Éster metílico del ácido (R)-2-[4-cloro-2-(2,4-difluoro-
bencenosulfonilamino)- benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico**

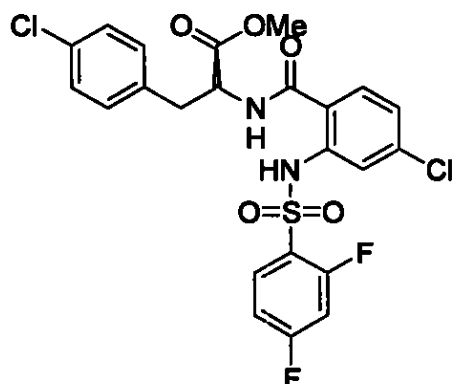
10 MS (ESI-1): masa calculada para $C_{23}H_{18}Cl_2F_2N_2O_5S$, 542.03; m/z
encontrado, 541/543 $[M-H]^+$.

EJEMPLO 70



20 **2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-
etil]-benzamida**

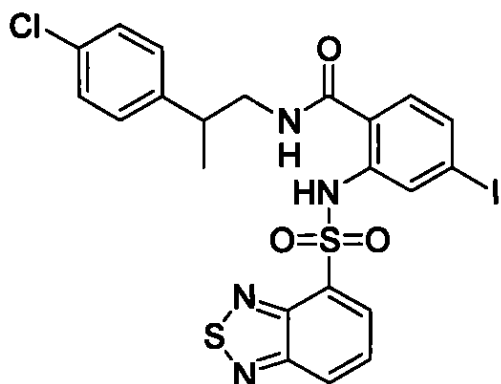
MS (ESI-1): masa calculada para $C_{21}H_{15}Cl_3N_4O_3S_2$, 539.97, m/z
encontrado, 539/541 $[M-H]^+$.

EJEMPLO 71

5

Éster metílico del ácido (SR)-2-[4-cloro-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)- benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico

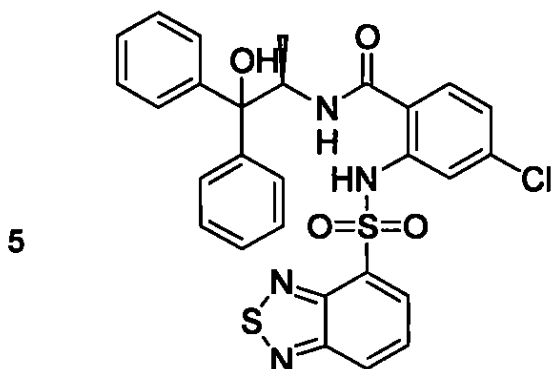
10 MS (ESI-1): masa calculada para $C_{22}H_{18}Cl_2F_2N_5O_5S$, 542.03, m/z encontrado, 541/543 $[M-H]^+$.

EJEMPLO 72

15

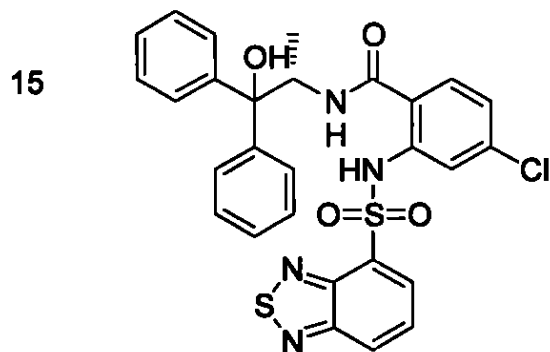
20 **2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-benzamida**

MS (ESI-1): masa calculada para $C_{22}H_{18}Cl_2IN_4O_3S_2$, 611.96, M/Z encontrado 611/613 $[M-H]^+$.

EJEMPLO 73

(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-hidroxi-1-metil-2,2-difenil-etil)-benzamida:

10 MS (ESI-): masa calculada para $C_{28}H_{23}ClN_4O_4S_2$, 578.08; m/z encontrado, 577/579 [M-H].

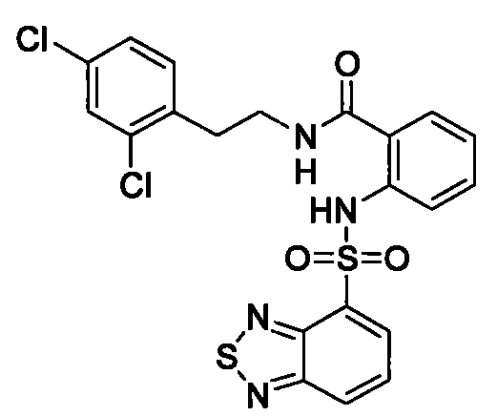
EJEMPLO 74

20 **(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-hidroxi-1-metil-2,2-difenil-etil)-benzamida**

MS (ESI-): masa calculada para $C_{28}H_{23}ClN_4O_4S_2$, 578.08; m/z encontrado, 577/579 [M-H].

EJEMPLO 75

5



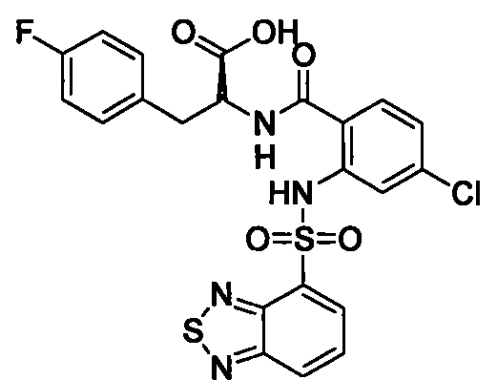
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida

10

MS (ESI-): masa calculada para $C_{21}H_{16}Cl_2N_4O_3S_2$, 506.00; m/z encontrado, 505/507 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 76

15



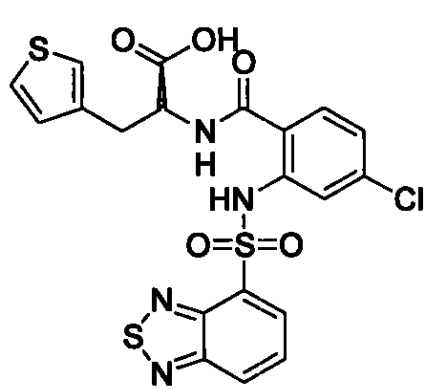
20

Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico

MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{16}ClFN_4O_5S_2$, 534.02; m/z encontrado, 533/535 $[M-H]$.

EJEMPLO 77

5



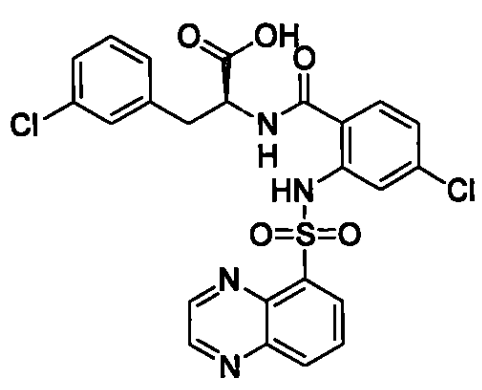
**Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-
benzoilamino]-3-tiofen-3-il-propiónico:**

10

MS (ESI-): masa calculada para C₂₀H₁₅ClN₄O₅S₃, 521.99; m/z
encontrado, 521/523 [M-H]⁻.

EJEMPLO 78

15



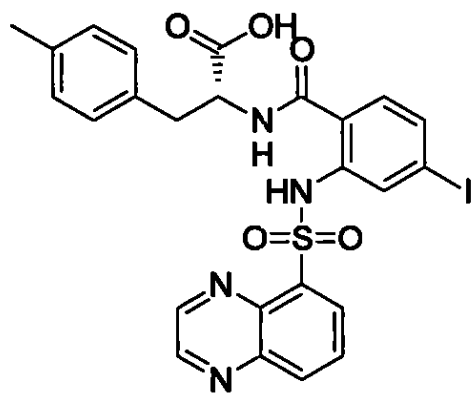
20

**Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-
benzoilamino]-propiónico**

MS (ESI-): masa calculada para C₂₄H₁₅Cl₂N₄O₅S, 544.04, m/z
encontrado, 543/545 [M-H]⁻.

EJEMPLO 79

5



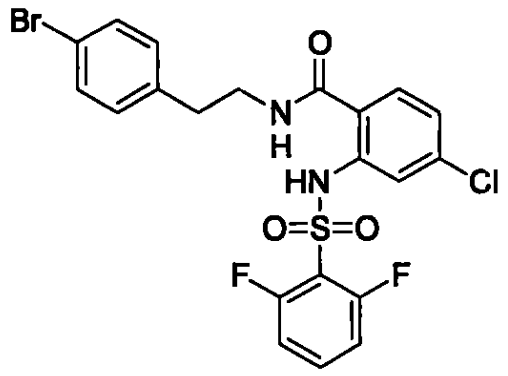
Ácido (S)-2- [4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-p-tolil-propiónico:

10

MS (ESI-): masa calculada para $C_{25}H_{21}IN_4O_5S$, 616.03; m/z encontrado, 615 [M-H].

EJEMPLO 80

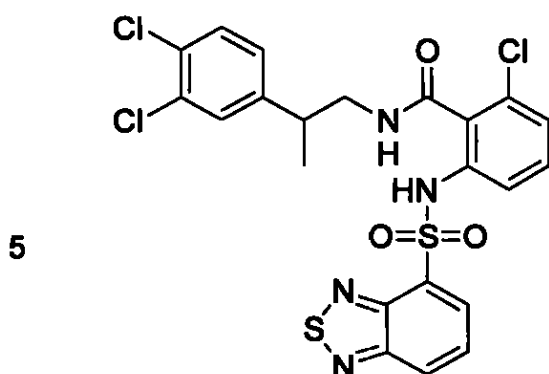
15



20

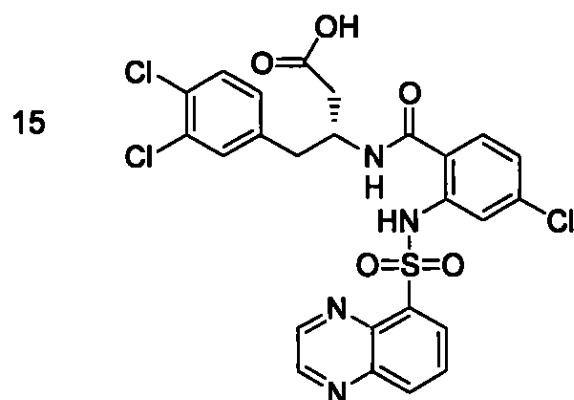
N-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida:

MS (ESI-): masa calculada para $C_{21}H_{18}BrClFN_2O_3S$, 527.97; m/z encontrado, 527/529 [M-H].

EJEMPLO 81

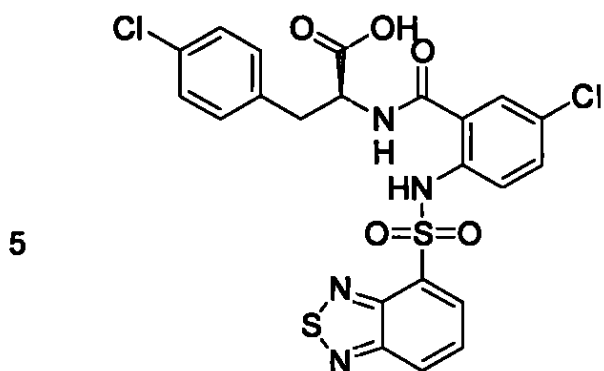
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-6-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida:

10 MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{17}Cl_3N_4O_3S_2$, 553.98, m/z encontrado, 553/555 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 82

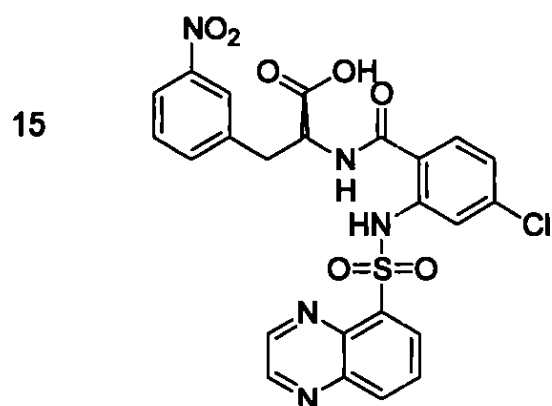
20 **Ácido (R)-3-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-butírico:**

MS (ESI-): masa calculada para $C_{25}H_{19}Cl_3N_4O_5S$, 592.01; m/z encontrado, 591/593 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 83

Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico

10 MS (ESI-): masa calculada para $C_{25}H_{18}Cl_2N_4O_5S_2$, 549.99; m/z encontrado, 549/551 $[M-H]^-$.

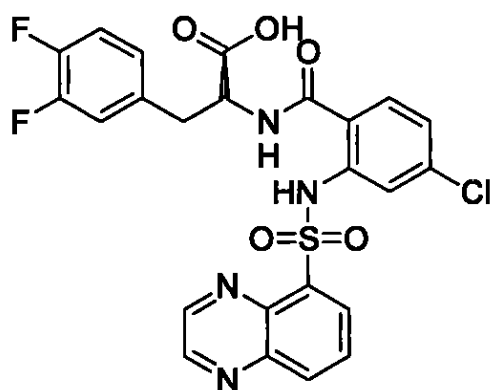
EJEMPLO 84

20 **Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3-nitro-fenil)-propiónico;**

MS (ESI-): masa calculada para $C_{24}H_{18}ClN_5O_7S$, 555.06, m/z encontrado, 554/556 $[M-H]^-$

EJEMPLO 85

5

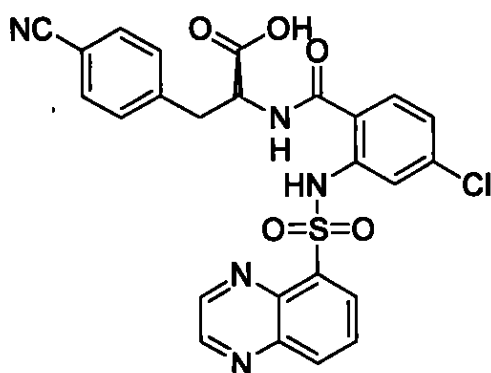


Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico

MS (ESI-): masa calculada para $C_{24}H_{17}ClF_2N_4O_5S$, 546.06; m/z
10 encontrado, 545/547 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 86

15



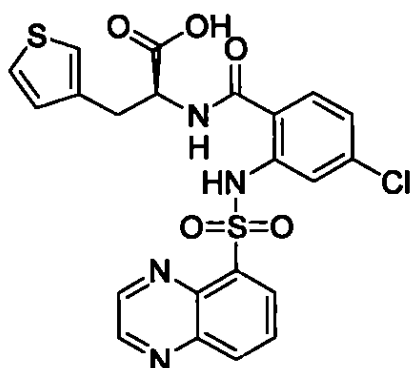
Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(4-ciano-fenil)-propiónico

20

MS (ESI-): masa calculada para $C_{25}H_{18}ClN_5O_5S$, 535.07; m/z
encontrado, 534/536 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 87

5

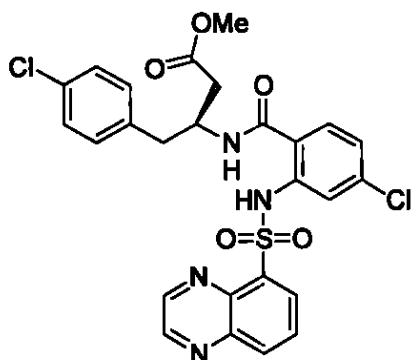


Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-
tiofen-3-il-propiónico

10 MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{17}ClN_4O_5S_2$, 516.03; m/z encontrado, 515/517 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 88

15

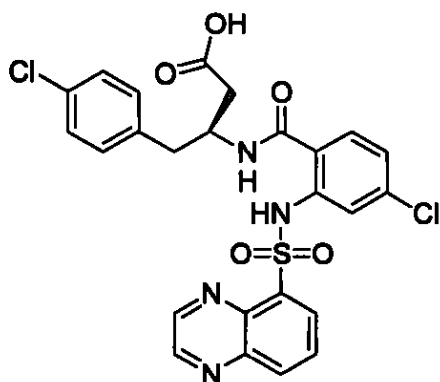


20 **Ester metílico del ácido (S)-4-(4-cloro-fenil)-3-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-**
sulfonilamino)-benzoilamino]-butírico

MS (ESI+): masa calculada para $C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_5S$, 572.07; m/z encontrado, 573/575 $[M+H]^+$, 595/597 $[M+Na]^+$.

EJEMPLO 89

5



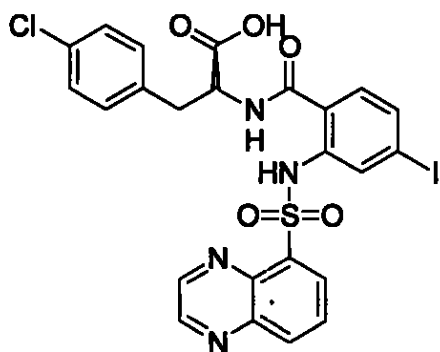
**Ácido (S)-4-(4-cloro-fenil)-3-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-
benzoylamino]-butírico**

10

MS (ESI-): masa calculada para $C_{25}H_{20}Cl_2N_4O_5S$, 558.05; m/z encontrado, 557/559 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 90

15



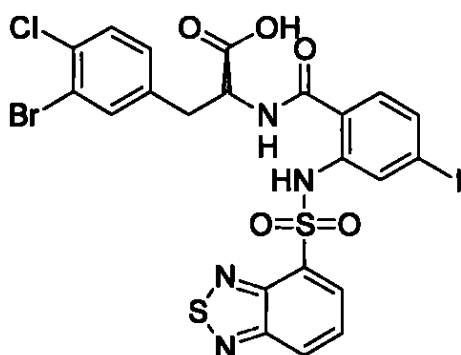
20

**Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[4-iodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-
benzoylamino]-propiónico**

MS (ESI-): masa calculada para $C_{24}H_{18}ClIN_4O_5S$, 635.9; m/z encontrado, 635/637 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 91

5

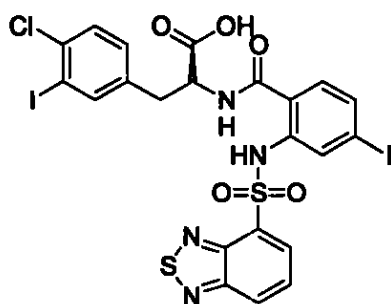


Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-
benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico

10 HPLC: R_T 10.22 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{16}BrClIN_4O_5S_2$, 721.77; m/z encontrado, 719/721 $[M-H]^-$. 1H RMN (500;MHz, $CDCl_3$): 11.09 (s, 1H), 8.94 (d, J , = 1.8, 1H), 8.85 (d, J = 1.88, 1H), 8.58 (dd, J = 7.3, 1.4, 1H), 8.31 (d, J = 7.0, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 7.1, 1H), 7.39 (d, J = 1.7, 1H), 7.34 (d, J = 8.2, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.5, 1H), 6.89 (d, J = 8.3, 1H), 6.50 (br s, 1H), 4.95 (q, J = 5.8, 1H), 3.32-3.13 (m, 2H)

EJEMPLO 92

5

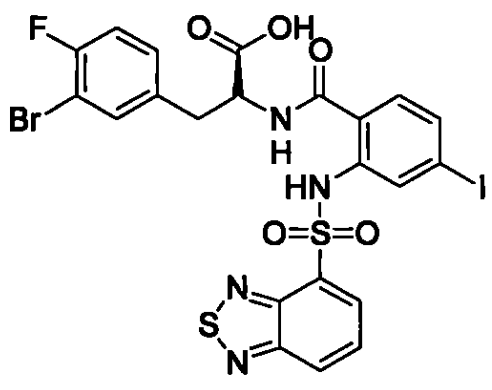


Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico;

HPLC: R_T 10.24 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{15}ClI_2N_4O_5S_2$, 768.77; m/z encontrado, 767/769 $[M-H]^-$. 1H RMN (400, MHz, $CDCl_3$): 11.16 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 6.9$, 1H), 8.22 (d, $J = 8.8$, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.6, 7.3$, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.43 (d, $J = 7.2$, 1H), 4.95 (q, $J = 5.5$, 1H), 3.30-3.12 (m, 2H).

EJEMPLO 93

5



Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoylamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico:

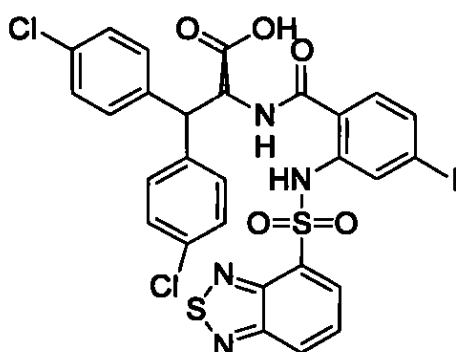
10

15

HPLC: R_T 10.22 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{16}BrClIN_4O_5S_2$, 721.77; m/z encontrado, 719/721 $[M-H]^-$ 1H RMN (500;MHz, $CDCl_3$). 11.09 (s, 1H), 8.94 (d, J, = 1.8, 1H), 8.85 (d, J = 1.88, 1H), 8.58 (dd, J = 7.3, 1.4, 1H), 8.31 (d, J = 7.0, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 1H), 8.02 (s, 1H) 7.71 (dd, J = 8.7, 7.1, 1H), 7.39 (d, J = 17, 1H), 7.34 (d, J = 8.2, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.5, 1H), 6.89 (d, J = 8.3, 1H), 6.50 (br s, 1H), 4.95 (q, J = 5.8, 1H), 3.32-3.13 (m, 2H).

EJEMPLO 94

5



Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico

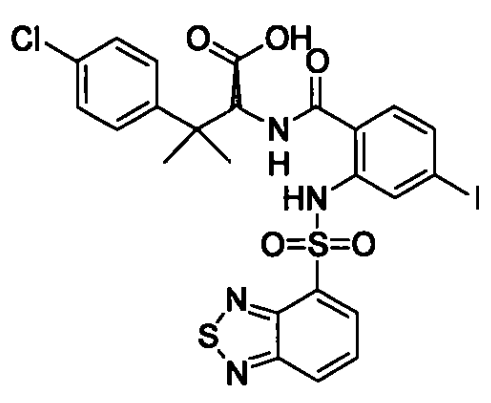
- 10 A. Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico. El compuesto principal (49 mg, 84%) se preparó de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico (Ejemplo 101, Parte D) y éster metílico del ácido (S)-2-amino-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico
- 15 (Ejemplo 106, Parte H) como en el Ejemplo 1, Parte C. ^1H RMN (500;MHz, CDCl_3): 11.16 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.4, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 1.0, 1H), 8.03 (d, J = 1.6, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 8.2, 1.6, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.3, 1H), 6.22 (br d, J = 8.8, 1H), 5.48 (t, J = 8.5, 1H), 4.48 (d, J=8.3, 1H), 3.62 (s, 2H).
- 20 B. Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico. Una mezcla de Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico (49 mg, 0.064 mmol), THF (2

ml), y LiOH (1M, 1 ml) se agitó vigorosamente durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl concentrado (4 gotas), se diluyó con THF a 3.5 ml, y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 37 mg (77%) del ácido como un sólido blanco. HPLC: R_T 10.62 min. MS (ESI-): masa calculada para C₂₈H₁₉Cl₂IN₄O₅S₂, 753.42, m/z encontrado, 751/753 [M-H]⁻. ¹H RMN (500;MHz, MeOD): 8.32 (dd, J = 7.1, 0.9, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 0.8, 1H), 7.95 (d, J = 1.5, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.38-7.21 (m, 9H), 6.72 (d, J = 8.3, 1H), 5.37 (d, J = 11.5, 1H), 4.50 (d, J = 11.5, 1H).

10

EJEMPLO 95

15



Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico

20

A. Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico. El compuesto principal (61 mg, 90%) se preparó del ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico (Ejemplo 101, Parte

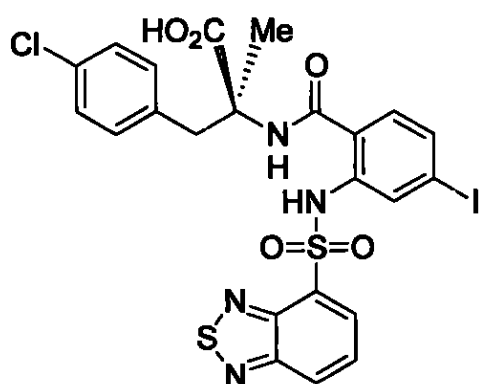
D) y éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-3-metil butírico (Ejemplo 107, Parte F) como en el Ejemplo 94, Parte A. ^1H RMN (500;MHz, CDCl_3): 11.26 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.0, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.0, 1H), 8.07 (d, J = 1.6, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 6.89 (d, J = 8.3, 1H), 6.32 (br d, J = 9.2, 1H), 4.97 (d, J = 9.0, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

B. Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico. El compuesto principal (22 mg, 37%) se preparó como en el Ejemplo 94, Parte B, junto con 27 mg (44%) del éster metílico inicial. HPLC. R_T 10.30 min. MS (ESI-). masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClIN}_4\text{O}_5\text{S}_2$, 670.93; m/z encontrado, 669/671 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (500;MHz, MeOD): 8.27 (dd, J = 7.1, 0.7, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 0.7, 1H), 7.96 (d, J = 1.5, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.6, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.2, 1H), 4.94 (d, J = 8.2, 1H), 4.94 (s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

Los compuestos en los Ejemplos 96-98 pueden prepararse usando métodos análogos a los descritos en los ejemplos anteriores y subsiguientes.

EJEMPLO 96

5

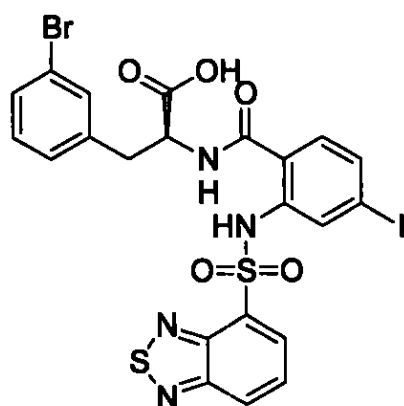


Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-
3-(4-cloro-fenil)-2-metil-propiónico;

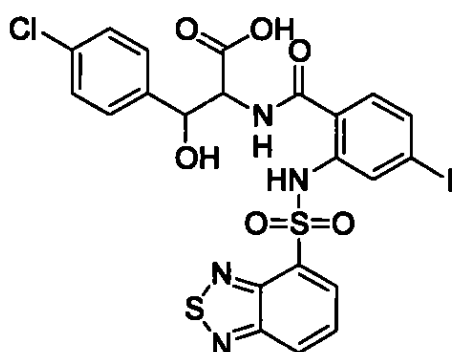
10

EJEMPLO 97

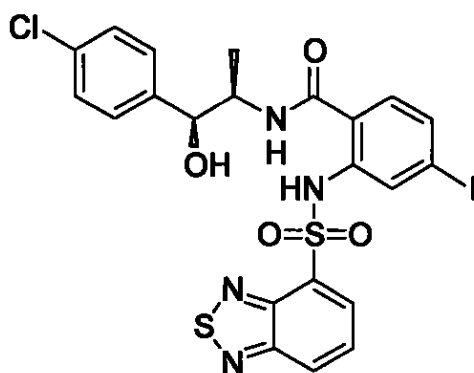
15



Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-
3-(3-bromo-fenil)-propiónico

EJEMPLO 98

Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoylamino]-
3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico

EJEMPLO 99

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(4-cloro-fenil)-2-
hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida

- 20 A. 4-(S)-Bencil-3-[(2R,3R)]-3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propionil]-oxazolidin-2-ona. El compuesto principal (1.32 g, 80%) se preparó de la 4-(S)-bencil-3-propionil-oxazolidin-2-ona y 4-clorobenzaldehído como en el Ejemplo 55, Parte B. ¹H RMN (400;MHz, CDCl₃). 7.37-7.26 (m, 7H), 7.23-

7.17 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 4.03 (dq, J = 7.0, 3.6, 1H), 3.25 (dd, J = 13.4, 3.3, 1H), 3.20 (d, J = 2.5, 1H), 2.79 (dd, J=13.4, 9.4, 1H), 1.18 (d, J=7.0, 3H).

5 B. Ácido (2R,3R)-3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propiónico El compuesto principal se preparó como en el Ejemplo 55, Parte C. ¹H RMN (400,MHz, CDCl₃): 7.36-7.32 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 5.16 (dq, J = 3.9, 1H), 2.81 (dq, J=7.2, 3.9, 1H), 1.15 (d, J=7.2, 3H).

10 C. Ácido (2R,3R)-3-(4-cloro-fenil)-3-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-propiónico. El compuesto principal se preparó como en el Ejemplo 55, Parte D. La purificación por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) dio 1.06 g (91%) del ácido sililado deseado como un aceite incoloro. ¹H RMN (400,MHz, CDCl₃): 7.32-7.27 (m, 2), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.01 (d, J = 5.3, 1H), 2.70 (dq, J=7.2, 5.6, 1H), 1.11 (d, J=7.2, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).

15 D. Éster ter-butilico del ácido (1R,2S)-[2-(4-cloro-fenil)-3-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-carbámico. El compuesto principal (354 mg, 31%) se preparó como en el Ejemplo 55, Parte E. ¹H RMN (400,MHz, CDCl₃; ensanchamiento rotamérico): 7.28 (s, 4H), 4.90 (br s, 1H), 4.60 (br d, J = 8.0, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.88 (d, J=6.8, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

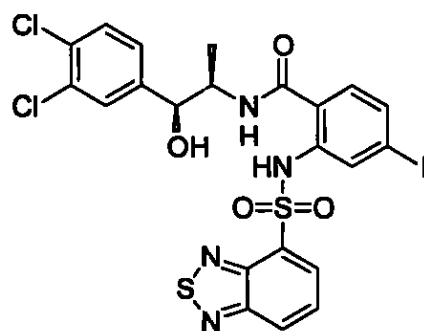
20 E. Sal hidrocioruro de (1R,2S)-2-amino-1-(4-cloro-fenil)-propan-1-ol. El compuesto principal (195 mg, 100%) se preparó como en el Ejemplo 55, Parte F. MS (ESI⁺): masa calculada para C₉H₁₂BrNO, 229.01; m/z

encontrado, 230, 232 [M+H]⁺. ¹H RMN (400,MHz, CD₃OD): 7.43-7.37 (m, 4H), 4.91 (d, J=3.4, 1H), 3.50 (dq, J = 6.8, 3.5, 1H), 1.07 (d, J=6.8, 3H)

F. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida. El compuesto principal se
5 obtuvo de ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodobenzoico (Ejemplo 101, Parte D) y sal hidroclouro de (1R,2S)-2-amino-1-(4-cloro-fenil)-propan-1-ol como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T 10.13 min. MS (ESI-) masa calculada para C₂₂H₁₈ClIN₄O₄S₂, 628.89, m/z encontrado, 627/629 [M-H]⁻. ¹H RMN (500;MHz, CDCl₃). 11.49 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 7.0, 0.8, 1H), 8.23
10 (dd, J = 8.8, 0.8, 1H), 8.07 (d, J = 1.5, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.3, 1H), 6.20 (d, J = 8.1, 1H), 4.95 (d, J = 2.7, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.03 (d, J=6.9, 1H).

EJEMPLO 100

15

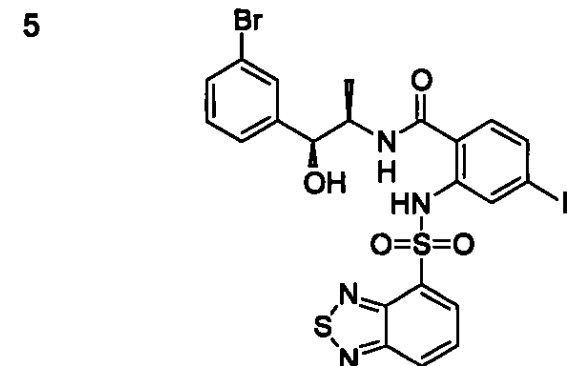


20

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida

El compuesto principal se preparó usando método descritos en los ejemplos anteriores y subsiguientes.

EJEMPLO 101



2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida

A. Ácido 4-yodo nitrobenzoico. Se calentaron a reflujo 4-yodo-2-nitrotolueno (9.0 g, 34.2 mmol), KMnO_4 (22.0 g, 139 mmol) y agua (340 ml) durante 5 h. La solución café resultante se filtró a través de una almohadilla de tierras diatomáceas, lavando con agua. El filtrado básico se acidificó con HCl concentrado. Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración por succión y se secaron para obtener 1.86 g del ácido. El licor madre se extrajo con DCM (3x), y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 0.16 g adicionales de ácido benzoico. Rendimiento total = 2.02 g (20%).

^1H RMN (400, MHz, CD_3OD): 8.13 (d, $J = 1.6$, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 1.6$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$, 1H).

B. 2-Amino-yodobenzoato de metilo. El compuesto principal (1.87 g, 91%) se preparó como en el Ejemplo 20, Parte B. ^1H RMN (500;MHz, CDCl_3): 7.52 (d, J = 8.5, 1H), 7.07 (d, J = 1.6, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 1.6, 1H), 5.72 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H).

5 C. Éster metílico del ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico. El compuesto principal (1.87 g, 68%) se preparó como en el Ejemplo 20, Parte C (sin DMAP). MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 474.92; m/z encontrado, 474 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ^1H RMN (400;MHz, CDCl_3): 11.26 (br s, 1H), 8.40 (dd, J = 7.0, 1.0, 1H), 8.24 (dd, J =
10 8.8, 1.0, 1H), 8.12 (d, J = 1.5, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.53 (d, J = 8.5, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.5, 1H), 3.91 (s, 3H)

D. Ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico. El compuesto principal (1.24 g, 68%) se preparó como en el Ejemplo 20, Parte D. ^1H RMN (500;MHz, CDCl_3): 11.03 (br s, 1H), 8.34 (dd, J
15 = 7.2, 1.1, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 1.1, 1H), 8.09 (d, J = 1.6, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 7.2, 1H), 7.56 (d, J = 8.5, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.6, 1H).

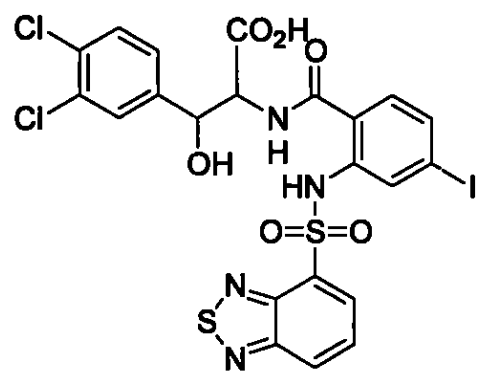
E. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida. Se acopló ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico con sal hidrocloreto
20 de (1S,2R)-2-amino-1-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol (Ejemplo 108, Parte E) como en el Ejemplo 1, Parte C (11 mg, 16%). HPLC: R_T 10.19 min. MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrIN}_4\text{O}_4\text{S}_2$, 673.34; m/z encontrado, 671/673 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (500;MHz, CDCl_3): 11.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.0, 1H), 8.23 (d, J

= 8.8, 1H), 8.08 (d, J = 1.5, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 1.5, 1H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.3, 1H), 6.19 (d, J = 8.6, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 1.03 (d, J=6.9, 1H).

5 Los compuestos en los Ejemplos 102-105 pueden prepararse usando los métodos análogos a aquellos descritos en los ejemplos anteriores y subsiguientes.

EJEMPLO 102

10

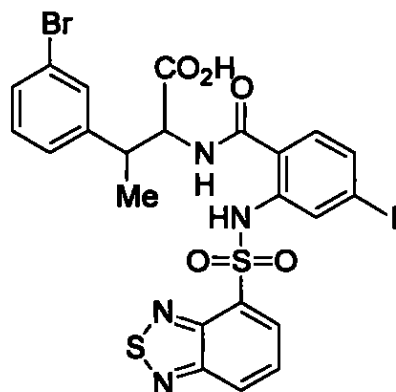


15

Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoylamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico

EJEMPLO 103

5

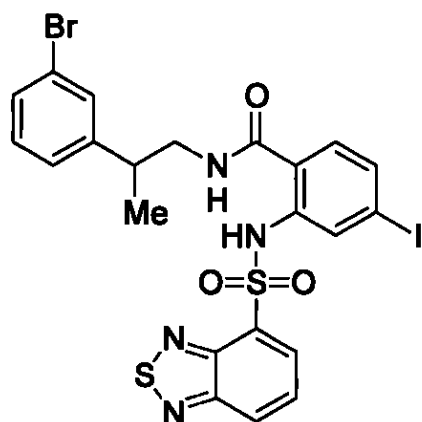


Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-fenil)-butírico

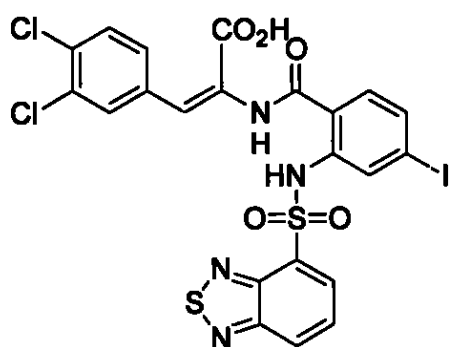
10

EJEMPLO 104

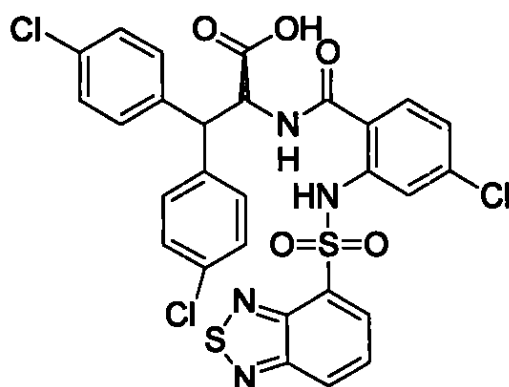
15



2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3-bromo-fenil)-propil]-4-yodo-benzamida

EJEMPLO 105

Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrílico

EJEMPLO 106

Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico

20 A. Ácido 3,3-bis (4-cloro-fenil).propiónico. A una suspensión de ácido 4-clorocinámico (10.0 g, 54 mmol) en clorobenceno (75 ml) a 0°C se agregó AlCl₃ (12.0 g, 90 mmol) en 4 porciones. La mezcla se agitó por 10 min. a 0°C, después se calentó a 40°C y se agitó por 1 hora. Se agregó con

cuidado hielo triturado (75 g), seguido por agua (75 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar al ácido crudo como un sólido bronceado. La recristalización de EtOH proporcionó 7.81 g (48%) del ácido deseado como un sólido amarillo pálido). ^1H RMN (400,MHz, CDCl_3): 7.31-7.22 (m, 4H), 7.14-7.07 (m, 4H), 4.47 (t, J = 8.0, 1H), 3.03 (d, J=7.9, 2H).

B 4-(S)-Bencil-3-[3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propionil]-oxazolidin-2-ona. Una suspensión de ácido 3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico (3.0 g, 10.2 mmol) en SOCl_2 (10 ml) se calentó a reflujo por 30 min. La mezcla se enfrió y se concentró, y el residuo formó azeótropo con tolueno (3x) para dar el cloruro ácido como un líquido amarillo. ^1H RMN (400;MHz, CDCl_3). 7.32-7.26 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 4H), 4.55 (t, J = 7.8, 1H), 3.57 (d, J=7.8, 2H). A una solución de 4-(S)-bencil-oxalidin-2-ona (1.65 g, 9.3 mmol) en THF (46 ml) a -78°C se agregó n-BuLi (1.6 M en hexanos, 6.1 ml, 9.8 mmol). Después de agitar 20 min a -78°C , se agregó rápidamente mediante cánula una solución de ácido clorhídrico (10.2 mmol) en THF (7ml). La mezcla se agitó durante toda la noche con calentamiento lento hasta la temperatura ambiente y se apagó por la adición de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para dar 3.83 g (91% de la imida de acilo principal como un sólido blanco. ^1H RMN (400;MHz, CDCl_3). 7.33-7.25 (m, 7H), 7.25-7.19 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.66 (t, J = 7.7, 1H), 4.62-4.54

(m, 1H), 4.18–4.10 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 17.0, 7.4$, 1H), 3.65 (dd, $J = 17.0, 8.0$, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.5, 3.3$, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.4, 9.4$, 1H).

C. Azida de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo. A una solución de cloruro de triisopropilbencenosulfonilo (6.94 g, 22.9 mmol) en acetona (115
5 ML) A 0°C se agregó una solución de NaN₃ (1.64 g 25.2 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 0°C y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por
10 cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para proporcionar 6.71 g (95%) de la azida de sulfonilo como un sólido blanco. ¹H RMN (400;MHz, CDCl₃) 7.22 (s, 2H), 4.05 (sept, $J = 6.7$, 2H), 2.93 (sept, $J = 6.9$, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$, 12H), 1.27 (d, $J = 6.9$, 6H).

D. 3-[2-(S)-Azido-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propil]-4-(S)-bencil-oxzolidi-2-ona. Una solución de 4-(S)-bencil-3-[3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propionil]-oxalidin-2-ona (2.0 g, 4.4 mmol) en THF (25 ml) se enfrió a -78°C y se agregó
15 vía cánula a una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica (0.5 M en tolueno, 9.7 ml, 4.8 mmol) en THF (15 ml) a -78°C. Después de 30 min. a -78°C, una solución de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonil azida (1.77 g, 5.7 mmol) en THF
20 (15 ml) se enfrió a -78°C u se agregó vía cánula. Después de 1 min., la reacción se apagó por adición de AcOH (1.2 ml, 21 mmol). El baño de enfriamiento se removió, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se

extrajo con DCM (3x) Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para proporcionar 1.58 (72%) de la azida deseada como una espuma blanca. ^1H RMN (400,MHz, CDCl_3): 7.38-7.15 (m, 13H), 5.94 (d, J = 11.0, 1H), 4.50 (d, J = 11.0, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.2, 2.4, 1H), 3.76 (dd, J = 8.8, 8.1, 1H), 3.22 (dd, J = 13.5, 3.3, 1H), 2.77 (dd, J = 13.5, 9.5, 1H).

E. Ácido (S)-2-Azido-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico A una solución de 3-[2-(S)-Azido-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propil]-4-(S)-bencil-oxzolidi-2-ona (1.53 g, 3.1 mmol) en 3:1 de THF/agua (60 ml) a 0°C se agregó H_2O_2 acuoso al 30 (1.4 ml, 12.3 mmol), y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (259 mg, 6.2 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C . Se agregó Na_2SO_4 (2.52 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C , después se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h. La mezcla se concentró sin calentamiento externo, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (4x). Los extractos combinados de EtOAc se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el azidoácido deseado como un sólido incoloro (0.98 g, 94%). ^1H RMN (500;MHz, CDCl_3): 7.33-7.24 (m, 6H), 7.21-7.18 (m, 1H), 4.52 (d, J = 8.3, 1H), 4.49 (d, J = 8.3, 1H).

F. Ácido (S)-2-amino-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico. Ácido (S)-2-Azido-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico (0.98 g, 2.9 mmol), catalizador de Lindlars (307 mg, 5% molar de Pd), e EtOAc (29 ml) se colocó en una botella

Parr de 500 ml. La botella se presurizó con 345 Kpa (50 psi) de H₂ y se agitó durante toda la noche en un aparato agitador Parr. La mezcla se diluyó con MeOH, y el catalizador se removió por filtración a través de tierra diatomácea Enjuagando con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar 0.90 g(100%) del aminoácido deseado como un sólido blanco. MS (ESI-): masa calculada para C₁₅H₁₃Cl₂NO₂, 309; m/z encontrado, 308 [M-H]⁻. ¹H RMN (400;MHz, CD₃OD): 7.41-7.22 (m, 8H), 4.46 (d, J=9.1, 1H) (m, 1H), 4.26 (d, J=9.1, 1H).

G Éster metílico del ácido (s)-2-ter-Butoxicarbonilamino-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico A una solución de (S)-2-amino-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico (0.90 g, 2.9 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente se agregó SOCl₂ (2 ml) cuidadosamente con pipeta. La mezcla se dejó en reposo durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró. ¹H RMN indicó solo conversión parcial al éster metílico. Una mezcla de éster metílico crudo, Boc₂O (0.77 g, 3.52 mmol), y NaOH 1M (10 ml) se agitó rápidamente durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3x), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc(hexanos)) para proporcionar 0.24 g (19%) del éster metílico de N-Boc. MS (ESI+): masa calculada para C₂₁H₂₃Cl₂NO₄, 423.10; m/z encontrado, 446 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400;MHz, CDCl₃): 7.38-7.10 (m, 1H), 5.10-5.00 (br m, 1H), 4.81 (br d, J = 9.3, 1H), 4.34 (br d, J = 8.4, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

H. Éster metílico del ácido (S)-2-amino-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico. A una solución de éster metílico del ácido (S)-2-terbutoxicarbonilamino-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico (0.23 g, 0.54 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se agregó TFA (1 ML). Después de 2 h, la mezcla se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 100 mg (57%) de la amina como un aceite viscoso bronceado. MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$, 323.05; m/z encontrado, 324 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500, MHz, CDCl_3): 7.32-7.19 (m, 8H), 4.26 (d, J = 8.0, 1H), 4.15 (app q, J = 7.4, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.46 (br d, J = 6.6, 2H).

I. Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico. El compuesto principal (48) mg, 94%) se obtuvo de éster metílico del ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico y Éster metílico del ácido (S)-2-amino-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1. ^1H RMN (500; MHz, CDCl_3): 11.28 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.0, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.68 (d, J = 1.9, 1H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.5, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 6.21 (br d, J = 8.8, 1H), 5.50 (t, J=8.5, 1H), 4.48 (d, J=8.3, 1H), 3.63 (s, 3H).

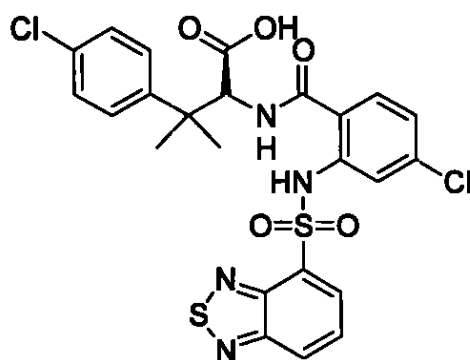
J. Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico. El compuesto principal (35 mg, 74%) se preparó como en el Ejemplo 94, Parte B. HPLC: R_T 10.54 min. MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$, 661.96, m/z encontrado,

659/661 [M-H]⁻. ¹H RMN (500;MHz, MeOD): 8.36-8.34 (m, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.39-7.26 (m, 8H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H).

5

EJEMPLO 107

10



Ácido 2-[2-(Benzot[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico:

A. Ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico. El compuesto principal se preparó de ácido 3-metil-2-butenóico como en el Ejemplo 106, Parte A. La recristalización de EtOH/hexanos dio 9.80 (84%) del ácido deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (500;MHz, CDCl₃): 7.30-7.25 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 1.43 (s, 6H).

B. (S)-4-Bencil-3-[3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butiril]-oxazolidin-2-ona. El compuesto principal (3.72 g, 78%) se preparó como en el Ejemplo 106, Parte B. ¹H RMN (400;MHz, CDCl₃): 7.38-7.22 (m, 7H), 7.15-7.09 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.33 (d, J=16.0, 1H), 3.12 (dd, J = 13.4, 3.3, 1H), 2.55 (dd, J = 13.4, 9.8, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

C. 3-[2-(S)-Azido-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butiril]-4-(S)-bencil-oxzolidi-2-ona. El compuesto principal (1.60 g, 72%) se preparó como en el Ejemplo 106, Parte D. ^1H RMN (400;MHz, CDCl_3): 7.38-7.25 (m, 7H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 9.0, 2.0$, 1H), 3.66 (ddd, $J = 8.9, 7.6$, 1H), 3.22 (dd, $J = 13.4, 3.2$, 1H), 2.73 (dd, $J = 13.4, 9.6$, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)

D. Ácido (S)-2-Azido-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico. El compuesto principal (0.89 g, 99%) se preparó como en el Ejemplo 106, Parte E. ^1H RMN (400;MHz, CDCl_3): 7.35-7.29 (m, 4H), 4.18 (s, 1H), 1.48 (s, 6H)

10 E. Éster metílico del ácido (S)-2-Azido-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico. Una mezcla de ácido (S)-2-Azido-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico (0.89 g, 3.5 mmol), KHCO_3 en polvo (780 mg, 7.8 mmol), MeI (0.44 ml, 7.1 mmol), y DMF (7ml) se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante la noche, La mezcla se vertió en agua y se extrajo con Et_2O (3x). Las capas
15 orgánicas combinadas se lavaron con agua (4x), se secaron (MgSO_4), y se concentraron para proporcionar 0.90 g (96%) del éster metílico deseado como un líquido incoloro. ^1H RMN (400;MHz, CDCl_3). 7.34-7.28 (m, 4H), 4.10 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)

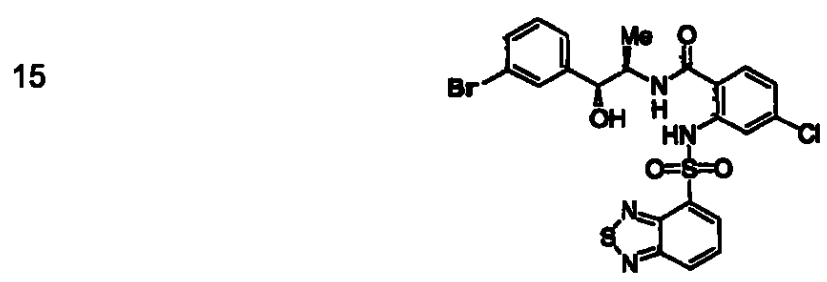
F. Éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico. El compuesto principal se preparó como en el Ejemplo 106, Parte F. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash (EtOAc /hexanos) para dar la azida inicial (0.39 g, 43%) y la amina deseada como un aceite incoloro (0.39 g) 48%). MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$, 241.09, m/z

encontrado, 242 [M+H]⁺. ¹H RMN (400;MHz, CDCl₃): 7.29 (br s, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.37 (s, 3H).

5 G. Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico. El compuesto principal (57 mg, 97%) se obtuvo de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico (37 mg, 0.1 mmol) y éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico (0.048 g, 0.20 mmol) como en el ejemplo 1, Parte C.

10 H. Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico. El compuesto principal (21 mg, 38%) se preparó como en el Ejemplo 94, parte B.

EJEMPLO 108



20 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-cloro-benzamida

A. 4-(S)-bencil-3-[(2R,3R)-3-(3-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propionil]-oxazolidin-2-ona. El compuesto principal (2.73 g, 76%) se preparó de 4-(S)-bencil-3-propionil-oxazolidin-2-ona y 3-bromobenzaldehído como en el

Ejemplo 55, Parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.59-7.56 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 3H), 5.11 (app t, $J = 2.8$, 1H), 4.73-4.64 (m, 1 H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.02 (dq, $J = 7.0, 3.3$, 1 H), 3.27 (d, $J = 2.6$, 1 H), 3.25 (dd, $J = 13.4, 3.4$, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.4, 9.4$, 1 H), 1.18 (d, $J = 7.0$, 3H)

B. Ácido (2R,3R)-3-(3-Bromo-fenil)-3-hidroxi-2-metil-propiónico

El compuesto principal (1.54 g, 91%) se preparó como en el Ejemplo 55, Parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.56-7.52 (m, 1 H), 7.45-7.39 (m, 1 H), 7.31-7.26 (m, 1 H), 7.23 (dd, $J = 7.7, 7.7$, 1 H), 5.17 (d, $J = 3.6$, 1 H), 2.83 (dq, $J = 7.2, 3.6$, 1 H), 1.15 (d, $J = 7.2$, 3H).

C. Ácido (2R,3R)-3-(3-Bromo-fenil)-3-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-2-metil-propiónico. El compuesto principal (1.88 g, 85%) se preparó como en el Ejemplo 55, parte D. (ESI-): masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BrO}_3\text{Si}$, 372.08; m/z encontrado, 371, 373 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.48-7.45 (m, 1 H), 7.42-7.37 (m, 1 H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.8, 7.8$, 1 H), 5.03 (d, $J = 5.0$, 1 H), 2.73 (dq, $J = 7.2, 4.8$, 1 H), 1.11 (d, $J = 7.2$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.16 (s, 3H).

D. Éster ter-butilico del ácido (1R,2S)-[2-(3-Bromo-fenil)-2-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-1-metil-etil]-carbámico. El compuesto principal (0.71 g, 32%) se preparó como en el Ejemplo 55, Parte E. MS (ESI+). masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{BrNO}_3\text{Si}$, 443.15; m/z encontrado, 466, 468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 ; ensanchamiento rotamérico): 7.53-7.49 (m, 1 H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.8, 7.7$, 1 H), 4.90 (br s, 1 H), 4.61 (br d, J

= 8.4, 1 H), 3.80-3.69 (m, 1 H), 1.46 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.89 (d, J = 6.0, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)

E. Sal hidrocloreto de (1S,2R)-2-amino-1-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol. A una solución de éster ter-butilico del ácido (1R,2S)-[2-(3-Bromo-fenil)-2-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-1-metil-etil]-carbámico (0.71 g, 1.6 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (3 ml) Después de 1 h, la mezcla se diluyó con salmuera básica (se preparó por disolución de una cantidad de NaOH en salmuera), y se extrajo con DCM (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. La sal de TFA así obtenida se diluyó con salmuera básica y se extrajo con DCM (4x) Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se diluyó con MeOH y se trató con HCl 4M en dioxano. La mezcla se concentró para proporcionar la sal de HCl deseada. MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}$, 229.01, m/z encontrado, 230, 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 ; base libre): 7.53-7.50 (m, 1 H), 7.43-7.38 (m, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.21 (dd, J = 7.7, 7.6, 1 H), 4.53 (d, J = 4.0, 1 H), 3.30-3.18 (m, 1 H), 0.93 (d, J = 6.5, 3H).

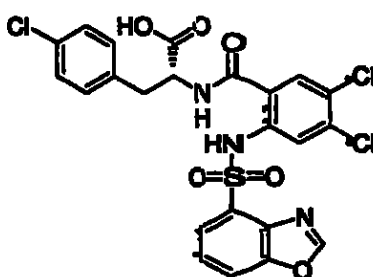
F. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-cloro-benzamida. El compuesto principal (7 mg, 12%) se obtuvo de ácido 2(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico y sal hidrocloreto de (1S,2R)-2-amino-1-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T = 10.08 min. MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$, 581.89; m/z encontrado, 579/581 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H

RMN (500 MHz, CDCl₃): 11.58, (s, 1 H), 8.38 (dd, J = 7.0, 0.9, 1 H), 8.22 (dd, J = 8.8, 0.9, 1 H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1 H), 7.31-7.22 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.0, 1 H), 6.19 (d, J = 8.5, 1 H), 4.95 (d, J = 2.7, 1 H), 4.48-4.39 (m, 1 H), 2.61 (s, 1 H), 1.04 (d, J = 6.9, 3H).

5 Los compuestos en los Ejemplos 109-114 pueden prepararse usando métodos análogos a los descritos en los ejemplos anteriores y subsiguientes

EJEMPLO 109

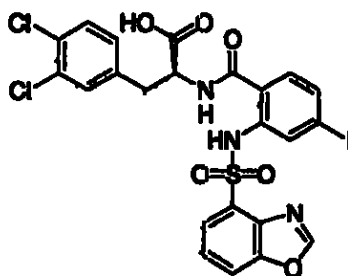
10



15 Ácido 2-[2-(Benzooxazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico

EJEMPLO 110

20

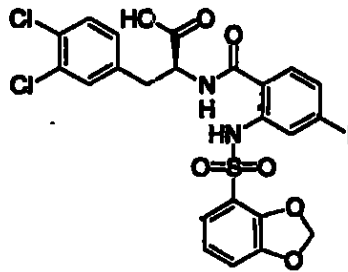


201

Ácido 2-[2-(Benzooxazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico

EJEMPLO 111

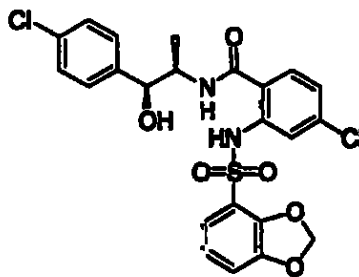
5



Ácido 2-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico

EJEMPLO 112

15

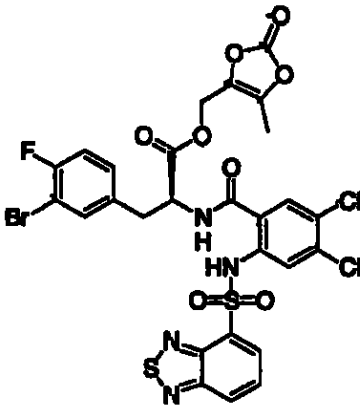


2-(Benzo[1,3]dioxo-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]- benzamida

20

EJEMPLO 113

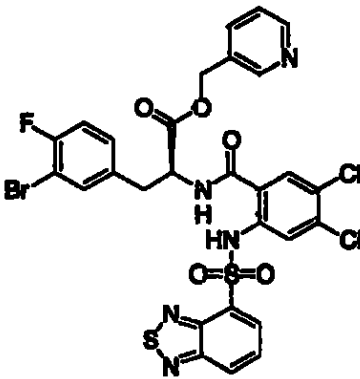
5



10 Éster 5-metil-2-oxo-[1.3]dioxo-4-ilmetílico del ácido 2-[2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

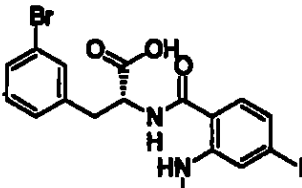
EJEMPLO 114

15



20 Éster piridin-3-ilmetílico del ácido 2-[2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

EJEMPLO 115



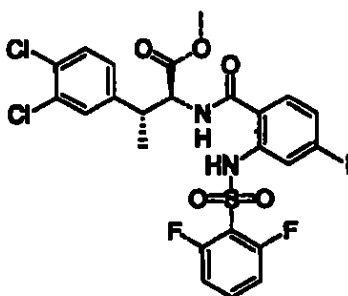
5 **Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-fenil)-propiónico**

Se preparó Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 4, substituyendo (1S, 2S)-pseudoefedrina glicinamida hidratada en la

10 Parte A. HPLC: $R_T = 9.93$ min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{16}BrIN_4O_5S_2$, 687.33; m/z encontrado, 685/687 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.23 (s, 1 H), 8.33 (dd, $J = 7.1$, 0.8, 1 H), 8.15 (dd, $J = 8.8$, 0.8, 1 H), 8.01 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8$, 7.1, 1 H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3$, 1.5, 1 H), 7.1-6.706 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.3$, 1 H),

15 6.66 (d, $J = 7.4$, 1H), 4.99 (q, $J = 6.1$, 1 H), 3.36-3.17 (m, 2H)

EJEMPLO 116

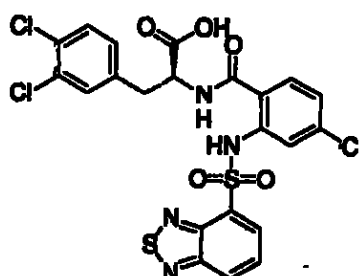


20

Éster metílico del ácido (2R,3R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-butírico

Se acopló ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoico a éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-butírico como en el Ejemplo 1, Parte C, para obtener el compuesto principal. HPLC: $R_T = 12.39$ min. MS (ESI+): masa calculada para $C_{24}H_{19}Cl_2F_2IN_2O_5S$, 683.29, m/z encontrado, 683/685 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.29 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 1.6$, 1H), 7.52-7.47 (m, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.3$, 1.6, 1H), 7.37 (d, $J = 13.9$, 1 H), 7.4 (d, $J = 2.1$, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.02-6.98 {m, 3H), 6.65 (d, $J = 8.3$, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.31 (quin, $J = 7.2$, 1H), 1.43 (d, $J = 7.2$, 3H).

10

EJEMPLO 117

15

Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico

Se acopló ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoico a hidrocloreto de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para obtener el compuesto principal HPLC: $R_T = 10.98$ min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{15}Cl_3N_4O_5S_2$, 585.87; m/z encontrado, 583/585 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.35 (s, 1H), 8.36

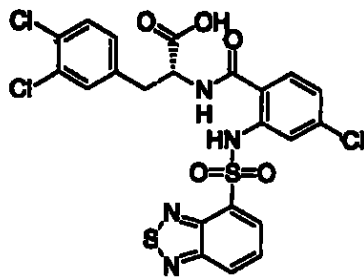
20

(dd, J = 7.0, 0.8, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 0.8, 1H), 7.74-7.69 (m, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2, 1 H), 7.21 (d, J = 2.0, 1 H), 7.15 (d, J = 8.4, 1 H), 6.97 (dd, J = 8.2, 2.0, 1 H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.0, 1 H), 6.44 (d, J = 7.0, 1 H), 4.95-5.00 (m, 1 H), 3.32-3.16 (m, 2H).

5

EJEMPLO 118

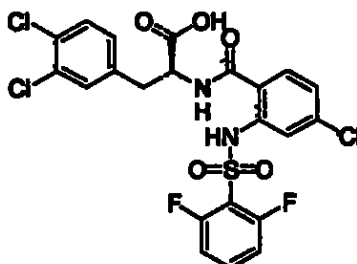
10



Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico:

Se acopló ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoico a hidrocloruro de éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para obtener el compuesto principal. HPLC R_T = 10.97 min. MS (ESI-) masa calculada para $C_{22}H_{15}Cl_3N_4O_5S_2$, 585.87; m/z encontrado, 583/585 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.36 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 0.8, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 0.6, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.2, 1 H), 7.21 (d, J = 1.9, 1 H), 7.15 (d, J = 8.4, 1 H), 6.97 (dd, J = 8.2, 2.0, 1 H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.0, 1 H), 6.44(d, J = 7.0, 1 H), 4.98 (q, J = 5.7, 1 H), 3.32- 3.15 (m, 2H)

EJEMPLO 119



5

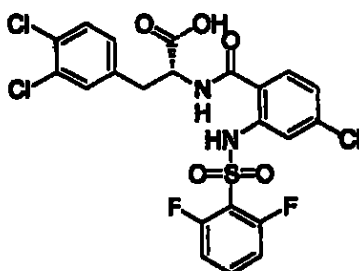
Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico

10 Se acopló ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoico a hidroc্লoruro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C, El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para obtener el compuesto principal

HPLC: $R_T = 11.00$ min MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{15}Cl_3F_2N_2O_5S_2$,
 15 563.79; m/z encontrado, 561/563 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 11.45 (s, 1H), 7.75 (d, 1.9, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.29- 7.25 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.62 (d, $J = 7.0$, 1 H), 5.03 (q, $J = 5.5$, 1 H), 3.39-3.17 (m, 2H).

20

EJEMPLO 120

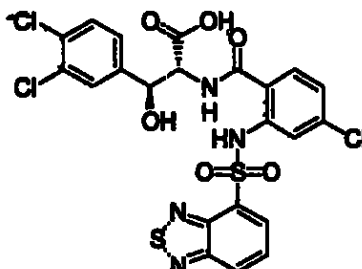


Ácido (R)-2-[4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico

5 Se acopló ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoico a hidrocloruro de éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para obtener el compuesto principal HPLC: $R_T = 11.00$ min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{22}H_{15}Cl_3F_2N_2O_5S$,
 10 563.79; m/z encontrado, 561/563 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, COCl₃): 11.45 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 1.9, 1 H), 7.53-7.44 (m, 1 H), 7.36 (d, J = 8.2, 1 H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 4H), 6.61 (d, J = 6.9, 1 H), 5.03 (d, J = 5.6, 1 H), 3.38-3.17 (m, 2H).

EJEMPLO 121

15



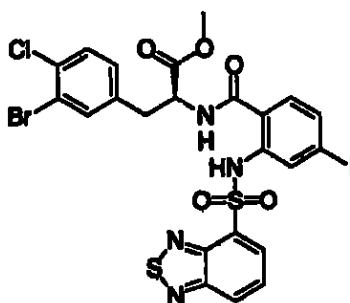
20 **Ácido anti-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico:**

Una solución de éster metílico del ácido 2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-propiónico (35 mg, 0.057 mmol) en THF (2 ml) se enfrió hasta -

78°C y se agregó tri-sec-butilborohidruro de litio (L-selectruo; 1M en THF, 86 μ L, 0.086 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y se adicionó agua (0.1 ml), EtOH (0.1 ml), 15% NaOH (0.1 ml), y H₂O₂ al 30% (0.1 ml) y la solución se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Na₂S₂O₃ y agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar éster metílico del ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico como un diaestereómero simple (20 mg, 57%). El éster metílico se hidrolizó como en el Ejemplo 2 Parte E, para proporcionar el compuesto principal (73%). HPLC: R_T = 9.51 min. MS (ESI-): masa calculada para C₂₂H₁₅Cl₃N₄O₅S₂, 601.87: m/z encontrado, 599/601 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 11.31 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.0, 0.6, 1H), 8.19 (dd = J = 8.8, 0.6, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.64 (d, J = 1.7, 1H), 7.43 (d, J = 1.7, 1H), 7.36 (d, J = 8.3, 1H), 7.23 (d, J = 8.5, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.01 (d, J = 7.3, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H) 5.37 (d, J = 3.7, 1H), 5.10 (dd, J = 7.3, 3.9, 1H).

EJEMPLO 122

20

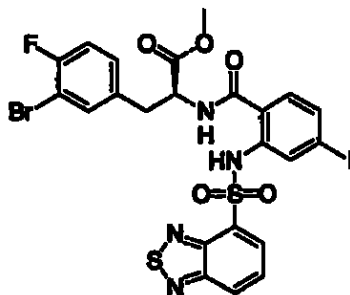


Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico

Se acopló ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico a hidrocloreuro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C, para obtener el compuesto principal. HPLC: $R_T = 10.85$ min. MS (ESI+): masa calculada para $C_{23}H_{17}BrClIN_4O_5S_2$, 735.80: m/z encontrado, 735/737 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$); 11.31 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 7.1$, 1H), 8.22 (d, $J = 8.7$, 1H), 8.08 (d, $J = 1.4$, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8$, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.29-6.90 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 7.1$, 1H), 4.93 (q, $J = 5.5$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.23-3.10 (m, 2H).

EJEMPLO 123

15



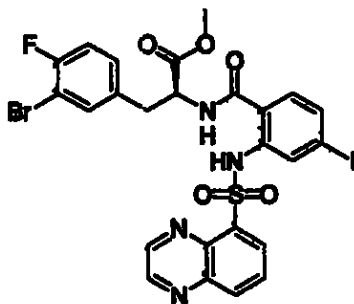
20

Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

Se acopló ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico a hidrocloreuro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C, para obtener el compuesto principal. HPLC: $R_T = 10.57$ min MS (ESI+) masa calculada para

$C_{23}H_{17}BrFN_4O_5S_2$, 719.34: m/z encontrado, 719/721 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$); 11.31 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.0, 0.7$, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 0.7$, 1H), 8.08 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 7.1$, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.2, 1.5$, 1H), 7.23 (dd, $J = 6.5, 2.1$, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 5.5$, 1H), 4.93 (q, $J = 5.5$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 2H).

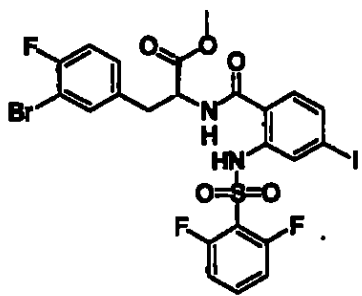
EJEMPLO 124



Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

Se acopló ácido 4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoico a hidrocloruro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C, para obtener el compuesto principal. HPLC: $R_T = 10.30$ min. MS (ESI $^+$): masa calculada para $C_{25}H_{19}BrFIN_4O_5S$, 713.32: m/z encontrado, 713/715 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$); 11.09 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 1.7$, 1H), 8.92 (d, $J = 1.7$, 1H), 8.58 (dd, $J = 7.3, 1.3$, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.5, 1.3$, 1H), 8.09 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.3, 7.5$, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.2, 1.5$, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 7.1$, 1H), 4.90 (q, $J = 5.5$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H).

EJEMPLO 125



5

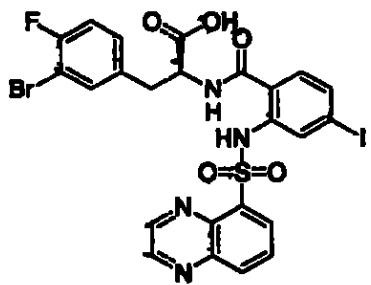
Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico

10

Se acopló ácido 2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoico a hidrocloreuro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C, para obtener el compuesto principal HPLC: $R_T = 10.54$ min MS (ESI+): masa calculada para $C_{23}H_{17}BrF_3IN_4O_5S$, 697.26: m/z encontrado, 697/699 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$); 11.37 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 1.4$, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.3, 1.4$, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 3H), 6.63 (d, $J = 6.8$, 1H), 4.98 (q, $J = 5.6$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.27-3.13 (m, 2H).

15

EJEMPLO 126



20

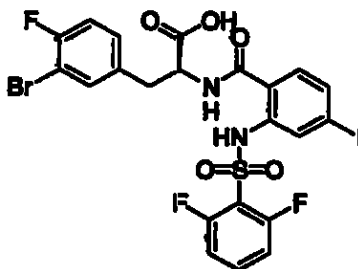
212

Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

Se hidrolizó éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte E, para obtener el compuesto principal. HPLC: R_T = 9.68 min. MS (ESI+): masa calculada para $C_{24}H_{17}BrFIN_4O_5S$, 699.29: m/z encontrado, 697/699 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$); 10.86 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.7, 1H), 8.91 (d, J = 1.7, 1H), 8.53 (dd, J = 7.4, 1.2, 1H), 8.31 (d, J = 8.5, 1.1, 1H), 8.08 (d, J = 1.4, 1H), 7.88 (dd, J = 8.3, 7.6, 1H), 7.33 (dd, J = 6.3, 1.8, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 1.5, 1H), 7.08-6.98 (m-2H), 6.86 (d, J = 8.2, 1H), 6.35 (d, J = 7.5, 1H), 4.89 (d, J = 5.9, 1H), 3.30-3.07 (m-2H).

EJEMPLO 127

15



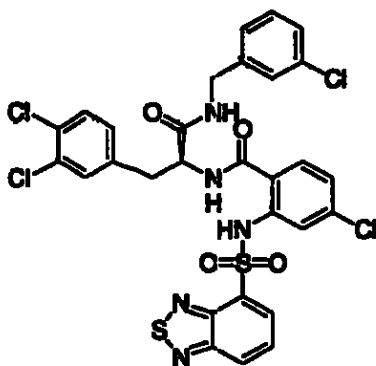
Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico

Se hidrolizó éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte E, para obtener el compuesto

principal. HPLC: $R_T = 9.93$ min MS (ESI+): masa calculada para $C_{22}H_{15}BrF_3IN_2O_5S$, 683.23 m/z encontrado, 681/683 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$); 11.27 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 1.4$, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.3, 1.4$, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.4, 1.9$, 1H), 6.96-7.13 (m, 5H), 6.63 (d, $J = 6.9$, 1H), 5.00 (q, $J = 5.7$, 1H), 3.39-3.14 (m-2H).

EJEMPLO 128

10



15

(S)-2-(2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3-cloro-bencilcarbamoyl)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida

20

A. Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico. A una solución de ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoico (300 mg, 0.81 mmol) en 1:4 THF/DMF (5 ml) se adicionó a temperatura ambiente piridina (0.196 ml, 2.4 mmol) seguido por HATU (616 mg, 1.6 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, y se agregó hidrocloruro de éster metílico de (S)-3,4-diclorofenilalanina (461 mg, 1.6 mmol) y base de Hunig (0.282 ml, 1.6 mmol). Después de 18 h, la mezcla se vertió en HCl 1N y se extrajo con EtOAc (4x). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (3x), se

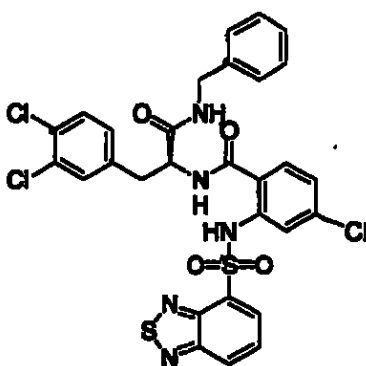
secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el éster metílico crudo, el cual se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 11.48 (br s, 1H), 8.38 (dd, $J = 7.0, 1.0$ 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 1.0$, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 7.1$, 1H), 7.73 (d, $J = 1.8$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.19 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.14 (d, $J = 2.0$, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.4, 2.0$, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.2, 2.0$, 1H), 6.48 (br d, $J = 7.1$, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 14.1, 5.9$, 1H), 3.16 (dd, $J = 14.0, 5.1$, 1H).

B. Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico Una mezcla de éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico (0.81 mmol), THF (10 ml), y LiOH (2M en agua, 5 ml) se agitó vigorosamente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua, se acidificó a un pH de 1 con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el ácido deseado como un sólido bronceado. El ácido se purificó por HPLC preparativa inversa para proporcionar 0.44 g (94%, 2 etapas) de ácido como un sólido blanco. HPLC: $R_T = 10.08$ min. MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{S}_5\text{O}_2$ 583.95: m/z encontrado, 583 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD); 8.34 (dd, $J = 7.0, 1.0$ 1H), 8.25 (dd, $J = 8.8, 1.0$, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8, 7.0$, 1H), 7.66 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.18 (dd, $J = 8.2, 2.0$, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.5, 2.1$, 1H), 4.75 (dd, $J = 9.3, 5.2$, 1H), 3.28 (dd, $J = 14.0, 5.1$, 1H), 3.03 (dd, $J = 14.0, 9.4$, 1H).

C. (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3-cloro-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida. El compuesto principal (29 mg, 48%) se obtuvo de ácido (S)-2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico y 3-clorobencilamina como en el Ejemplo 1, parte C. HPLC: $R_T = 10.95$ min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{29}H_{21}Cl_4N_5O_4S_2$ 709.45: m/z encontrado, 706/708 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$); 11.55 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 7.0$, 0.9, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8$, 0.8, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.8$, 7.1, 1H), 7.70 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 0.5$, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.96 (dd, $J = 8.5$, 2.0, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H).

EJEMPLO 129

15

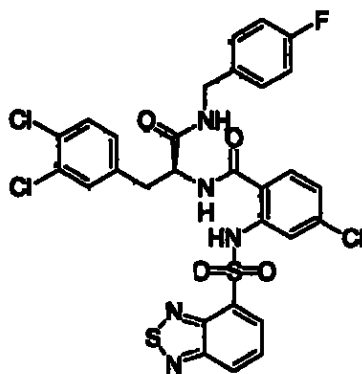


20 (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-bencilcarbamoil-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida

El compuesto principal (19 mg, 33%) se obtuvo de ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-

fenil)propiónico y bencil amina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T = 10.73 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{29}H_{22}Cl_3N_5O_4S_2$ 675.01: m/z encontrado, 672/674 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 11.59 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 7.1, 0.7, 1H), 8.20 (d, J = 8.8, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 5.79-5.71 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H).

EJEMPLO 130



(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-etil]-benzamida

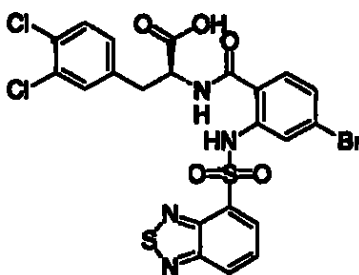
El compuesto principal (27 mg, 46%) se obtuvo de ácido (S)-2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico y 4-fluorobencilamina como en el Ejemplo 1, parte C. HPLC:

$R_T = 10.66$ min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{29}H_{21}Cl_3N_5O_4S_2$ 693.00: m/z encontrado, 690/692 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), 11.55 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 7.0, 0.8$, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 0.6$, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 7.1$, 1H), 7.68 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 5H), 6.94 (dd, $J = 8.4, 1.9$, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H).

EJEMPLO 131

10

15



Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico

A. Ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico. El compuesto principal (1.22 g, 22%) se preparó como en el Ejemplo 20, Parte A. MS (ESI-): masa calculada para $C_7H_4BrNO_4$, 244.93: m/z encontrado, 244 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD); 8.07 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.2, 1.9$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$, 1H).

B. 2-amino-4-benzoato de metilo. El compuesto principal (2.89 g, 93%) se preparó como en el Ejemplo 20, Parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), 7.70 (d, J = 8.6, 1H), 6.48 (d, J = 1.9, 1H), 6.75 (dd, J = 8.6, 1.9, 1H), 5.78 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H)

5 C. Éster metílico del ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoico. El compuesto principal (3.95 g, 75%) se preparó como en el Ejemplo 20, Parte C (sin DMAP). MS (ESI-): masa calculada para. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 429.93; m/z encontrado, 426 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3). 11.34 (br s, 1H), 8.40 (dd, J = 7.0, 0.9, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 0.9, 1H), 7.92 (d, J = 1.8, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 7.0, 1H), 7.72 (d, J = 8.5, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 1.8, 1H), 3.92 (s, 3H)

D. Ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoico. El compuesto principal (2.76 g, 97%) se preparó como en el Ejemplo 20, Parte D. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 11.14 (br s, 1H), 8.42 (dd, J = 7.2, 1.1, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 1.1, 1H), 7.98 (d, J = 1.6, 1H), 7.82 (d, J = 8.5, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 7.2, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.6, 1H).

E. Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico. El compuesto principal (61 mg, 95%) se preparó del ácido 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromobenzoico e hidrocloreto de éster metílico del ácido (S)-3,4-diclorofenilalanina como en el Ejemplo 1, Parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.43 (brs, 1H), 8.38 (dd, J = 7.0, 1.0, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 1.0, 1H), 7.90 (t, J = 1.0, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 7.0, 1H),

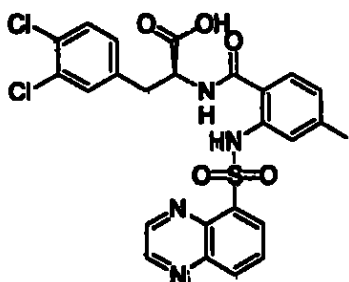
7.35 (d, J = 8.2, 1 H), 7.14 (d, J = 2.0, 1 H), 7.11 (d, J = 1.0, 2H), 6.89 (dd, J = 8.2, 2.1, 1 H), -6.48 (br d, J = 7.1, 1 H), 5.00-4.92 (m, 1 H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 14.0, 5.8, 1 H), 3.16 (dd, J = 14.0, 5.1, 1 H).

F. Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-

5 bromo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico El compuesto principal (43 g, 72%) se preparó como en el Ejemplo 94, Parte B. HPLC. R_T = 10.14 min. MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{22}H_{15}BrCl_2N_4O_5S_2$, 630.32; m/z encontrado, -627/629 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, MeOD): 8.32 (dd, J = 7.0, 0.8, 1 H), 8.24 (dd, J = 8.8, 0.9, 1 H), 7.81 (d, J = 1.8, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.8, 7.1, 1 H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4, 1 H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.76-4.70 (m, 1 H), 3.29-3.24 (m, 1 H), 3.02 (dd, J = 14.0, 9.4, 1H).

EJEMPLO 132

15



Ácido (S)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-

20

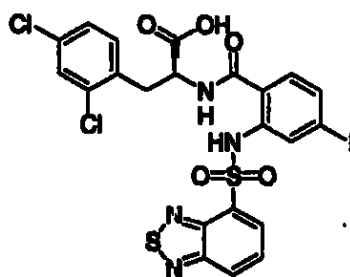
benzoilamino]-propiónico

Se acopló ácido 4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoico con hidrocloruro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 2, Parte E, para obtener el compuesto principal.

HPLC: $R_T = 10.05$ min. MS (ESI-): masa calculada para, $C_{24}H_{17}Cl_2IN_4O_5S$, 671.29; m/z encontrado, 669/671 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 10.86 (s, 1 H), 9.01 (d, $J = 1.6$, 1 H), 8.92 (d, $J = 1.6$, 1 H), 8.55 (dd, $J = 7.3, 1.0$, 1 H), 8.32 (dd, $J = 8.5, 1.0$, 1 H), 8.08 (d, $J = 1.3$, 1 H), 7.91-7.88 (m, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.2$, 1 H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.98 (dd, $J = 8.2, 1.9$, 1 H), 6.88 (d, $J = 8.2$, 1 H), 6.38 (d, $J = 7.3$, 1 H), 4.90 (q, $J = 5.9$, 1 H), 3.28-3.12 (m, 2H).

EJEMPLO 133

10



15

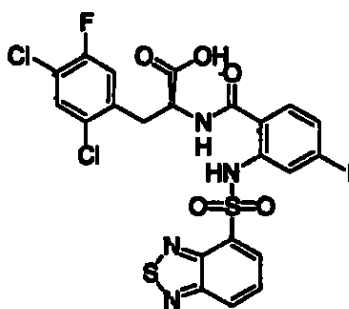
Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico

Se trató ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte A para producir hidrocloreto de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico como un sólido blanco. Este éster se acopló a ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C. El éster metílico resultante se hidrolizó como en el Ejemplo 1, parte E, para dar el compuesto principal.

HPLC: $R_T = 10.19$ min. MS (ESI-): masa calculada para, $C_{22}H_{15}Cl_2IN_4O_5S_2$,

677.32; m/z encontrado, 675/677 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 11.16 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 7.1, 1 H), 8.21 (d, J = 8.8, 1 H), 8.07-8.05 (m, 1 H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.1, 1 H), 7.40-7.39 (m, 1 H), 7.32-7.26 (m, 1 H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.3, 1H), 6.53 (d, J = 7.5, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1 H).

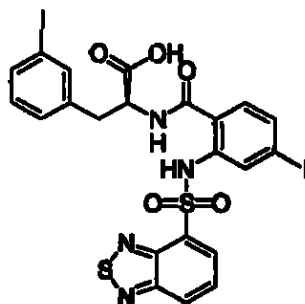
10

EJEMPLO 134

15

Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoylamino]-3-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-propiónico

El compuesto principal se preparó como en el Ejemplo 4, substituyendo bromuro de 2,4-dicloro-5-fluorobencilo en la Parte B. HPLC. R_T = 10.21 min. MS (ESI⁻): masa calculada para, C₂₂H₁₄Cl₂FIN₄O₅S₂, 695.31, m/z encontrado, 693/695 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) 11.75 (s, 1 H), 9.07 (d, J = 7.9, 1 H), 8.42-8.40 (m, 2H), 7.88 (t, J = 7.9, 1 H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1 H), 4.68-4.65 (m, 1 H), 3.40-3.20 (m, 1 H), 3.14-3.08 (m, 1 H).

EJEMPLO 135

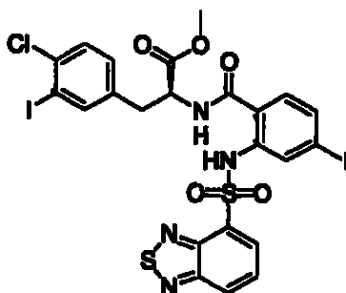
5

Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoylamino]-3-
(3-yodo-fenil)-propiónico

10

El compuesto principal se preparó como en el Ejemplo 4, substituyendo bromuro de 3-yodobencilo en la Parte B. HPLC: $R_T = 1-0.03$ min. MS (ESI-): masa calculada para, $C_{22}H_{16}I_2N_4O_5S_2$, 734.33, m/z encontrado, 733 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 11.76 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.9, 1 H), 8.42-8.40 (m, 2H), 7.88 (t, J = 7.9, 1H), 7.82 (d, J = 1.5, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 7.9, 1 H), 7.43 (d, J = 8.2, 1 H), 7.36 (d, J = 8.3, 1H), 7.29 (d, J = 7.6, 1H), 7.08 (t, J = 7.7, 1 H), 4.59-4.54 (m, 1 H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.99- 2.93 (m, 1 H).

15

EJEMPLO 136

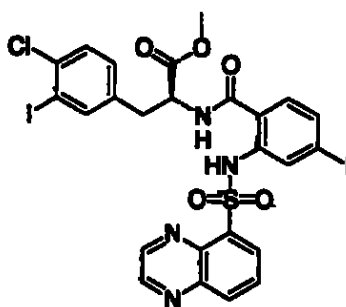
5

Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico

10 Se acopló ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico a hidrocloreuro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C, para obtener el compuesto principal. HPLC: $R_T = 10.87$ min MS (ESI+): masa calculada para, $C_{23}H_{17}ClI_2N_4O_5S_2$, 782.80; m/z encontrado, 783/785 $[M+H]^+$. 1H RMN (400

15 MHz, $CDCl_3$): 11.31 (s, 1 H), 8.37 (dd, $J = 7.0, 0.9$, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 0.9$, 1 H), 8.09 (d, $J = 1.5$, 1 H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 7.1$, 1 H), 7.55 (d, $J = 2.0$, 1 H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 7.1$, 1H), 4.97-4.91 (m, 1 H), 3.62 (s, 3H), 3.21- 3.10 (m, 2H)

20

EJEMPLO 137

Éster metílico del ácido (S)-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

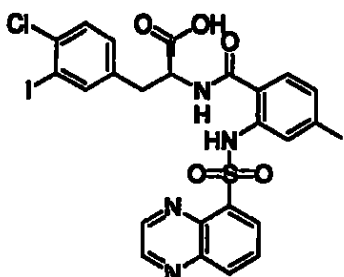
5

Se acopló ácido 4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoico a hidrocloreuro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico como en el Ejemplo 1, Parte C, para obtener el compuesto principal. HPLC: R7 = 10.61 min. MS (ESI+): masa calculada para, 10 $C_{25}H_{19}ClI_2N_4O_5S$, 776.77; m/z encontrado, 777/779 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.09 (s, 1 H), 9.01-8.98 (m, 1 H), 8.95-8.92 (m, 1 H), 8.58 (d, J = 7.3, 1 H), 8.34 (d, J = 8.5, 1 H), 8.11 (d, J = 1.5, 1 H), 7.94-7.88 (m, 1 H), 7.57 (d, J = 1.9, 1 H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.42 (d, J = 6.3, 1 H), 4.95-4.88 (m, 1 H), 3.81 (s, 3H), 3.20- 3.07 (m, 2H)

15

EJEMPLO 138

20



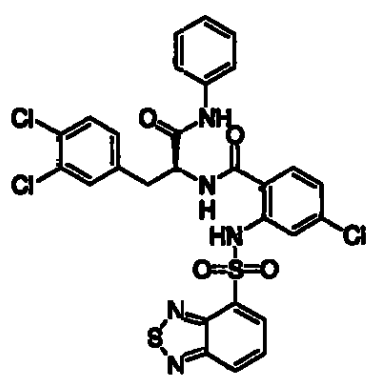
Ácido (S)-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

Se hidrolizó éster metílico del ácido (S)-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico como en el Ejemplo 2, Parte E para obtener el compuesto principal. HPLC. $R_T = 10.01$ min. MS (ESI-): masa calculada para, $C_{24}H_{17}ClI_2N_4O_5S_2$, 762.74; m/z encontrado, 761/763 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 10.92 (s, 1 H), 8.99 (d, $J = 1.7$, 1 H), 8.92 (d, $J = 1.6$, 1 H), 8.56-8.52 (m, 1 H), 8.33-8.29 (m, 1 H), 8.10 (d, $J = 1.3$, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.62 (d, $J = 1.8$, 1 H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1 H), 6.89 (d, $J = 8.2$, 1 H), 6.31 (d, $J = 7.3$, 1 H), 4.92-4.86 (m, 1 H), 3.24- 3.08 (m, 2H).

10

EJEMPLO 139

15



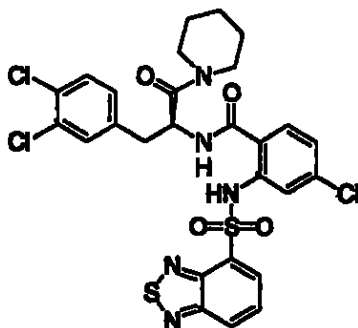
(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1-fenilcarbamoyl-etil]-benzamida

20

El compuesto principal (25 mg, 45%) se preparó del ácido (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico y anilina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC. $R_T = 10.81$

min. MS (ESI-): masa calculada para, $C_{28}H_{20}Cl_3N_5O_4S_2$, 660.98; m/z found, 658/660 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.54 (s, 1 H), 8.39 (dd, J = 7.1, 1.0, 1 H), 8.19 (dd, J = 8.8, 0.8, 1 H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1 H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 4.84-4.77 (m, 1 H), 3.23-3.10 (m, 2H).

EJEMPLO 140



(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etil]-benzamida

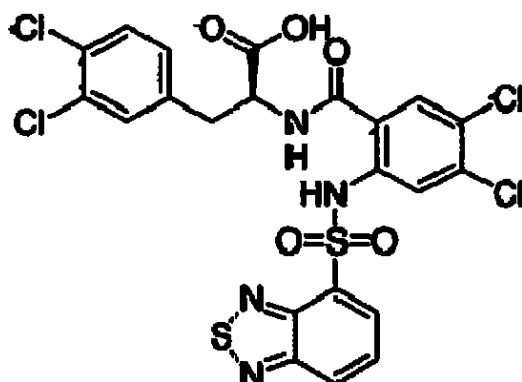
15

El compuesto principal (37 mg, 66%) se preparó del ácido (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico y piperidina como en el Ejemplo 1, Parte C. HPLC: R_T = 11.00 min. MS (ESI-): masa calculada para, $C_{27}H_{24}Cl_3N_5O_4S_2$, 653.00; m/z encontrado, 650/652 [M-H]⁻. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 11.70 (m, 1 H), 8.38-8.34 (d, J = 7.0, 1 H), 8.21 (d, J = 8.8, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.8, 7.1, 1H), 7.69 (d, J = 1.9, 1H), 7.35 (d, J = 8.2, 1 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 1.9, 1 H), 7.13 (d, J = 7.4, 1 H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9, 1 H), 6.92 (dd, J = 8.4, 1.9, 1 H), 5.26-

5.21 (m, 1 H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1 H), 3.08-2.95 (m, 2H), 1.70-1.46 (m, 5H), 1.33-1.23 (m, 1H).

EJEMPLO 141

5



10

Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-
benzoilamino]-3-(3,4- dicloro-fenil)-propiónico

15

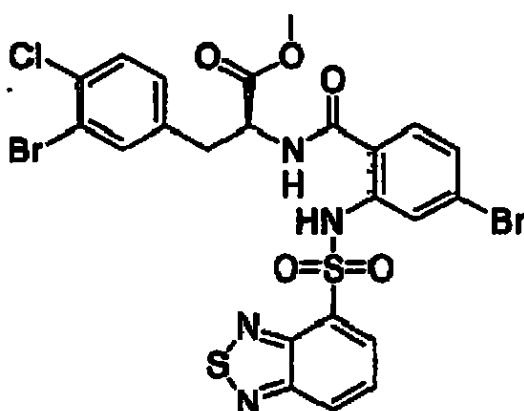
El compuesto el título fue preparado como en el ejemplo 1, sustituyendo clorhidrato del éster metílico del ácido 2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico (preparado como en el ejemplo Ejemplo 2, parte A) y ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoico en parte C.

HPLC: $R_T = 10.48$ min.

MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{14}Cl_4N_4O_5S_2$, -620 31, m/z encontrada, 617/619/621 [M-H]-.

1H RMN (400 MHz, acetona- d_6): 11.-64 (s, 1 H), 8.53 (s, 2H), 8.46 (d, $J = 7.0$, 1 H), 8.29 (d, $J = 8.7$, 1 H), 7.89 (dd, $J = 8.8$, 7.1, 1H), 7.83 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.56 (d, $J = 1.8$, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.2$, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.2$, 1.8, 1 H), 5.00-4.94 (m, 1 H), 3.40-3.36 (m, 1 H), 3.25-3.17 (m, 1 H).

20

EJEMPLO 142

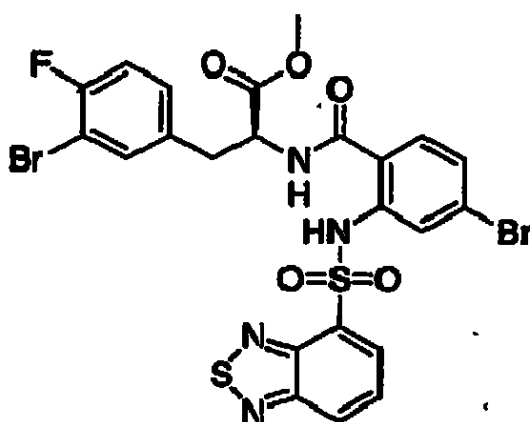
Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoylamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 4, sustituyendo bromuro de 3-bromo-4-clorobencilo en la parte B, sustituyendo ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoico en parte E, y eliminando el paso de hidrólisis de LiOH en la parte E

HPLC: RT = 10.67 min.

MS (ESI⁻): masa calculada para C₂₃H₁₇Br₂ClN₄O₅S₂, 688.80; m/z encontrado, 687/689+[M-H]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.42 (s, 1 H), 8.36 (dd, J = 7.0, 0.9, 1 H), 8.25 (dd, J = 8.8-0.9, 1 H), 7.88 (d, J = 1.7, 1 H), 7.73 (dd, J = 8.8, 7.1, 1 H), 7.35-7.32 (m, 1 H), 7.18-7.05 (m, 2 H), 6.96 (dd, J = 8.2, 2.0, 1 H), 6.57 (d, J = 7.0, 1 H), 4.97-4.92 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.25-3.09 (m, 2 H)

EJEMPLO 143

Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-
4-bromo-benzoylamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

A Ácido 2-acetilamino-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-acrílico. Una mezcla de 3-bromo-4- fluorobenzaldehído (50.0 g, 0.25 moles), N-acetilglicina (26.2 g, 0.22 moles), NaOAc (13.8 g, 0.56 moles), y Ac₂O (52 ml) se calentó a 130°C por 10 h en un matraz equipado con un condensador de reflujo. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se suspendió en AcOH (250 ml). Esta mezcla se calentó a 100°C por 1 h en un matraz equipado con un a condensador de reflujo y luego se enfrió a 0°C. Los sólidos se recolectaron por filtración, lavando con agua, para dar el producto como un sólido amarillo (53.5 g, 76%).

MS (ESI-): masa calculada para C₁₁H₉BrFNO₃, 301.0, m/z encontrado, 299.9 [M- H].

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 12.80 (br s, 1 H), 9.52 (br s, 1 H), 7.93 (dd, $J = -6.9, 1.9$, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.4, 4.8, 1.9$, 1H), 7.42 (t, $J = 8.7$, 1H), 7.19 (s, 1H), 1.98 (s, 3H).

B. Ácido (S)-2-acetilamino-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico.

5 Una mezcla de bis(1,5-ciclooctadien)rodio(I) trifluorometansulfonato (0.11 g, 0.18 mmoles) y (R)-N-difenilfosfino-N-metil-1-{(S)-2-difenilfosfino}ferrocenil]etilamina [(R)-metil BoPhoz; 70 mg, 0.15 mmoles] en MeOH (150 ml) bajo N_2 fue agitada por 30 min. Ácido 2-acetilamino-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-acrílico (4.5 g, 15 mmoles) se añadió, y la mezcla se
10 agitó bajo H_2 (2.81 kg/cm 2) en un aparato Parr por 18 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (4.5 g, 100%).

MS (ESI $^-$): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrFNO}_3$, 303.0; m/z encontrado, 301.8 [M-H] $^-$.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7.50 (dd, $J = 6.7, 2.1$, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.4, 4.7, 2.2$, 1H), 7.13 (t, $J = 8.6$, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.0, 5.2$, 1H), 3.19 (dd, $J = 14.0, 5.2$, 1H), 2.93 (dd, $J = 14.0, 9.0$, 1H), 1.93 (s, 3H).

C. Clorhidrato de 3-bromo-4-fluoro-fenilalanina Una suspensión de ácido (S)-2-acetilamino-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico (2.5 g, 8.2
20 mmoles) en HCl (6.0 M en agua, 5.0 ml) se calentó a 100°C por 2 h y luego calentó a 0°C. el sólido resultante se recolectó por filtración para dar la fenilalanina de título como un sólido café claro (2.1 g, 86%).

MS (ESI+): masa calculada para $C_9H_9BrFNO_2$, 261.0, m/z encontrado, 261.8 [M+H].

1H RMN (400 MHz, D_2O): 7.50 (dd, J = 6.6, 2.1, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.4, 4.7, 2.2, 1H), 7.14 (t, J = 8.7, 1H), 3.90 (dd, J = 7.7, 5.5, 1H), 3.16 (dd, J = 14.7, 5.4, 1H), 3.04 (dd, J = 14.7, 7.7, 1H).

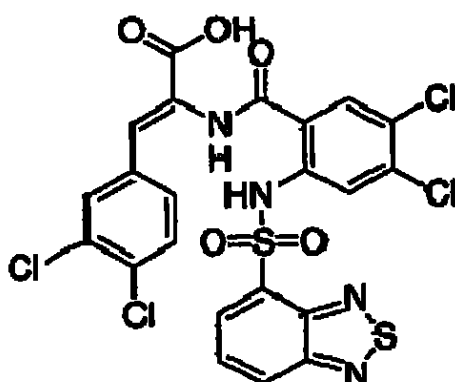
D. clorhidrato de éster metílico de 3-Bromo-4-fluoro-L-fenilalanina. Clorhidrato de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina se convirtió al éster metílico como se describe en el ejemplo 2, parte A.

E. Éster metílico del ácido (S)-2-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico. El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 1, sustituyendo clorhidrato del éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoico en la parte C.

HPLC: R_T = 10.39 min.

MS (ESI-): masa calculada para $C_{23}H_{17}Br_2FN_4O_5S_2$, 672.34; m/z encontrado, 671 [M-H].

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.42 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 7.1, 1H), 8.22 (d, J = 8.8, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.11 (q, J = 8.4, 2H), 7.09-6.94 (m, 2H), 6.56 (d, J = 7.0, 1H), 4.94 (q, J = 5.8, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.25-3.11 (m, 2H).

EJEMPLO 144

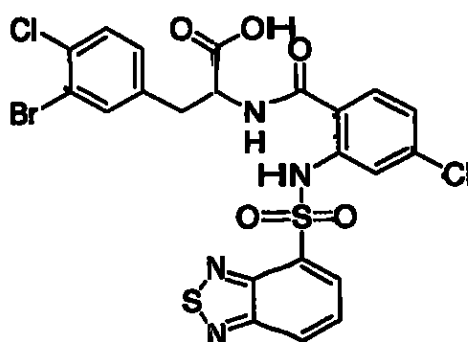
Ácido (Z)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilico

A una solución de éster metílico del ácido 2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxipropiónico (42 mg, 0.068 mmoles) en DCM (1.5 ml) se añadió Et₃N (38 µl, 0.273 mmoles) y la mezcla se enfrió a 0°C. MsCl (8 µl, 0.102 mmoles) se añadió y la mezcla se entibió a temperatura ambiente y se agitó por 1.5 h. la mezcla se calentó a 50°C, se trató con DMAP catalítico y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proveer éster metílico del ácido 2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilico. El producto crudo se hidrolizó como en el ejemplo 2, Parte E, para proveer el compuesto del título (25% para dos pasos). HPLC: R_T

= 9.97 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{15}Cl_3N_4O_5S_2$, 618.30; m/z encontrado, 581/583 $[M-H]^-$.

1H RMN (400 MHz, acetona- d_6): 11.82 (s, 1 H), 9.37 (d, J = 5.1, 1H), 8.48 (d, J = 7.1, 1H), 8.34 (dd, J = 8.8, 0.9, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 8.5, 2.0, 1H).

EJEMPLO 145

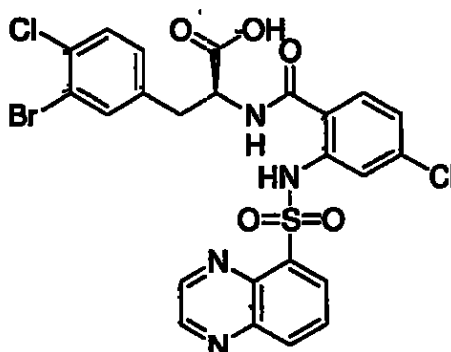


Acido (S)-2-[(2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico

Se preparó ácido (S)-2-[(2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico a partir de clorhidrato del éster metílico de 3-bromo-4-cloro-L-fenilalanina y ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoico como en el ejemplo 1, Parte C. La hidrólisis del éster metílico como en el ejemplo 2, Parte E, proporcionó el compuesto del título. HPLC. R_T = 10.07 min. MS (ESI-). masa calculada para $C_{22}H_{15}BrCl_2N_4O_5S_2$, 630.32; m/z encontrado, 629/631 $[M-H]^-$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.35 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 7.0$, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 1.7$, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.2, 1.8$, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.4, 1.8$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.1$, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 3.36-3.15 (m, 2H).

5

EJEMPLO 146

10

Ácido (S)-3-(3-Bromo-4-cloro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

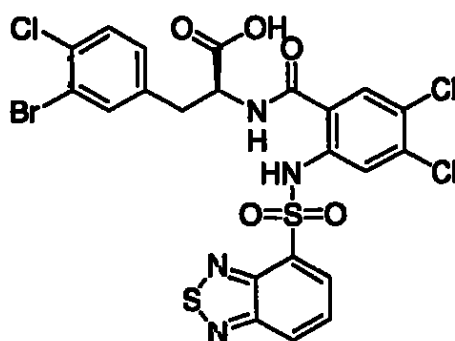
15

Se preparó ácido (S)-3-(3-Bromo-4-cloro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico a partir de clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-cloro-L-fenilalanina y ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico como en el ejemplo 1, Parte C. La hidrólisis del éster metílico como en el ejemplo 2, Parte E, proporcionó el compuesto del título. HPLC: $R_T = 9.80$ min MS (ESI $^-$). masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$, 624.29; m/z encontrado, 621/623/625 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.04 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.6, 1H), 8.90 (d, J = 1.6, 1H), 8.54 (dd, J = 7.3, 1.0, 1H), 8.28 (dd, J = 8.4, 0.9, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.71 (d, J = 1.9, 1H), 7.43 (d, J = 1.8, 1H), 7.33 (d, J = 8.2, 1H), 7.13 (d, J = 8.4, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.9, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 6.53 (d, J = 7.5, 1H), 4.91 (q, J = 6.2, 1H), 3.34-3.09 (m, 2H).

EJEMPLO 147

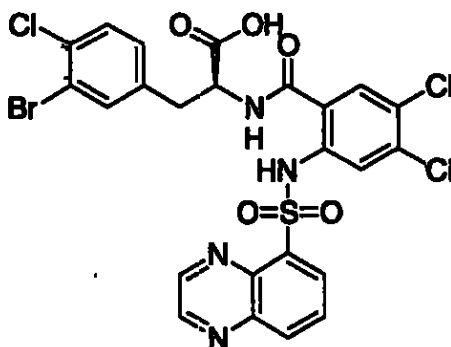


Acido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico

Se preparó ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico a partir de clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-cloro-L-fenilalanina y ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico como en el ejemplo 1, Parte C. La hidrólisis del éster metílico como en el ejemplo 2, Parte E, proporcionó el compuesto del título. HPLC: R_T = 10.43 min. MS (ESI-) masa calculada para C₂₂H₁₄BrCl₃N₄O₅S₂, 664.76, m/z encontrado, 661/663/665-[M-H]⁻

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 11.12 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.0$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.6, 7.2$, 1H), 7.43 (d, $J = 1.7$, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.2, 1.6$, 1H), 6.78 (d, $J = 7.3$, 1H), 4.97 (q, $J = 6.3$, 1H), 3.32-3.14 (m, 2H).

5

EJEMPLO 148

10

Acido (S)-3-(3-Bromo-4-cloro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

15

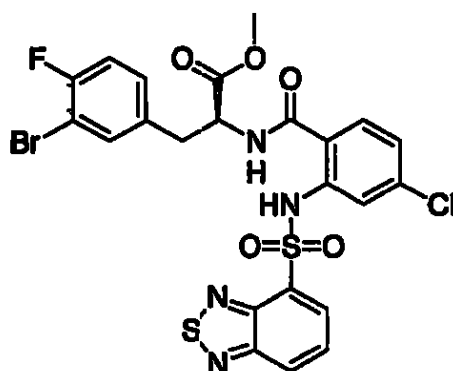
Se preparó ácido (S)-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico a partir de clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-cloro-L-fenilalanina y ácido 4,5-dicloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico (preparado a partir de cloruro de quinoxalin-5-sulfonilo como en el ejemplo 14, Parte A) como en el ejemplo 1, Parte C. La hidrólisis del éster metílico como en el ejemplo 2, Parte E, proporcionó el compuesto del título HPLC. $R_T = 10.21$ min. MS (ESI⁻): masa

20

calculada para $C_{24}H_{16}BrCl_3N_4O_5S$, 658.74; m/z encontrado, 655/657/659 [M-H]⁻.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.83 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.8, 1H), 8.92 (d, J = 1.7, 1H), 8.52 (dd, J = 7.3, 1.2, 1H), 8.30 (dd, J = 8.5, 1.3, 1H), 7.88 (d, J = 7.5, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.47 (d, J = 7.6, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H).

EJEMPLO 149



15 Ester metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoico como en el ejemplo 1, Parte C.

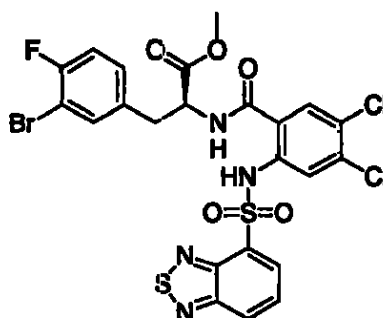
HPLC. R_T= 10.36 min.

MS (ESI⁻): masa calculada para $C_{23}H_{17}BrClFN_4O_5S_2$, 627.89;

m/z encontrado, 625/627 [M-H]⁻

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.46 (s, 1 H), 8.37 (dd, $J = 7.0, 0.8$, 1 H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 0.9$, 1 H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.32-7.14 (m, 2H), 7.09-6.88 (m, 3H), 6.53 (d, $J = 6.8$, 1H), 4.98-4.90 (m, 1 H), 3.82 (s, 3H), 3.24-3.10 (m, 2H).

5

EJEMPLO 150

10

Ester metílico de ácido (S)-2-[(2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

15

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoico como en el ejemplo 1, Parte C.

HPLC: $R_T = 10.74$ min.

20

MS (ESI $^-$). masa calculada para

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrCl}_2\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}_2$, 662.34;

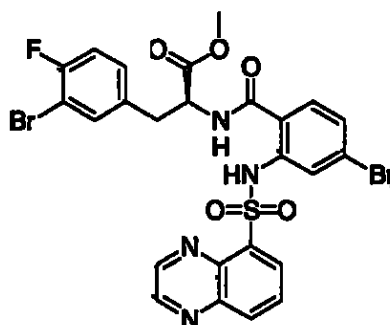
m/z encontrado, 659/661 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

240

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 11.16 (s, 1 H), 8.36 (dd, $J = 7.1$, 0.8, 1 H), 8.24 (dd, $J = 8.8$, 0.8, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.74 (dd, $J = 8.8$, 7.1, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 8.3$, 1 H), 7.03-6.98 (m, 1 H), 6.53 (d, $J = 7.1$, 1 H), 4.93 (q, $J = 5.8$, 1 H), 3.22 (s, 3H), 3.24-3.11 (m, 2-H).

5

EJEMPLO 151



10

Ester metílico de ácido (S)-3-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

15

El compuesto del título se preparó a partir clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 4-bromo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico (ejemplo 8, Partes A-E, sustituyendo el éster metílico de ácido 2-amino-4-bromo-benzoico en Parte D) como en el ejemplo 1, Parte C.

20

HPLC: $R_T = 10.11$ min.

MS-(ESI-): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$,

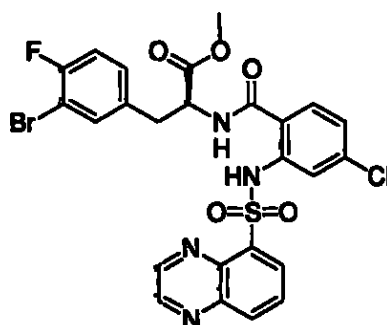
666.31;

m/z encontrado, 665/667 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.19 (s, 1 H), 8.98 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.92 (d, $J = 1.4$, 1 H), 8.58 (d, $J = 7.3$, 1H), 8.33 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.94-7.86 (m, -2H), 7.25 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.12-6.92 (m, 4H), 6.45 (d, $J = 7.1$, 1 H), 4.92 (q, $J = 5.7$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 2H).

5

EJEMPLO 152



10

Ester metílico de ácido (S)-3-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

15

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico como en el ejemplo 1, Parte C.

HPLC: $R_T = 10.09$ min.

20

MS (ESI-): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrClFN}_4\text{O}_5\text{S}$, 621.86, m/z encontrado, 619/621 $[\text{M-H}]^-$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.24 (s, 1 H), 8.98 (d, $J = 1.6$, 1 H), 8.92 (d, $J = 1.6$, 1 H), 8.58 (dd, $J = 7.3, 1.1$, 1 H), 8.33 (dd, $J = 8.5, 1.1$, 1 H),

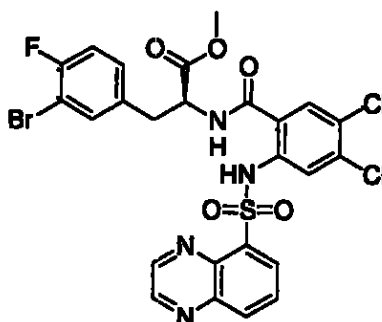
242

7.92-7.86 (m, 1 H), 7.76 (d, J = 1.9, 1 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.4, 1.9, 1 H), 6.48 (d, J = 7.2, 1 H), 4.92 (q, J = 5.7, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 2H).

5

EJEMPLO 153

10



Ester metílico de ácido (S)-3-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

15

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 4,5-dicloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico (preparado a partir de cloruro de quinoxalin-5-sulfonilo como en el ejemplo 14, Parte A) como en el ejemplo 1, Parte C.

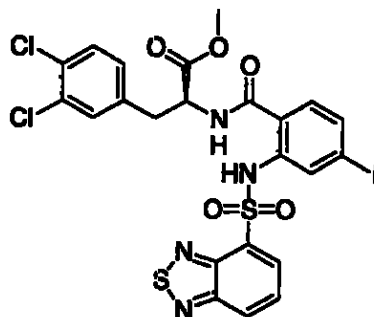
20

HPLC: $R_T = 10.50$ min.

MS (ESI-): masa calculada para $C_{25}H_{18}BrCl_2FN_4O_5S$, 656.31; m/z encontrado, 653/655/657 [M-H]⁻.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.99 (s, 1 H), 8.96 (d, J = 17, 1 H), 8.93 (d, J = 1.7, 1 H), 8.55 (dd, J = 7.3, 1.1, 1 H), 8.33 (dd, J = 8.5, 1.1, 1 H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.07-6.94 (m, 2H), 6.52 (d, J = 7.3, 1 H), 4.89 (q, J = 5.8, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.21-3.08 (m, 2H).

5

EJEMPLO 154

10

Ester metílico de ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4- dicloro-fenil)-propiónico

15

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido 2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico (preparado como en el ejemplo 2, Parte A) y ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoico como en el ejemplo 1, Parte C

20

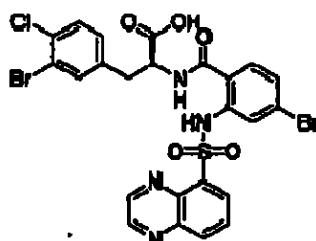
HPLC: R_T = 10.50 min.

MS (ESI-): masa calculada para C₂₂H₁₅Cl₃N₄O₅S₂; 691.35,

m/z encontrado, 689/691 [M-H]:

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.34 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.1, 0.9$, 1 H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 0.9$, 1 H), 8.08 (d, $J = 1.5$, 1 H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 7.1$, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 2.0$, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.2, 2.0$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.0$, 1H), 4.94 (q, $J = 5.6$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H).

EJEMPLO 155



Acido (S)-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

Se preparó el compuesto de título a partir de clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-cloro-L-fenilalanina y ácido 4-bromo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico (ejemplo 8, partes A-E, sustituyendo éster metílico de ácido 2-amino-4-bromo-benzoico en la parte D) como en el ejemplo 1, parte C, seguido por hidrólisis del éster metílico resultante como en el ejemplo 2, parte E

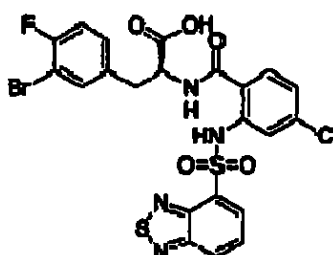
HPLC: $R_T = 9.86$ min. MS (ESI $^-$): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$, 668.74; m/z encontrado, 665/667/669 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 7.2$, 1H),

245

8.30 (d, J = 8.4, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1, 1H), 7.10-6.99 (m, 3H), 6.43 (d, J = 7.0, 1H), 4.95-4.87 (m, 1H), 3.29-3.10 (m, 2H).

EJEMPLO 156

5

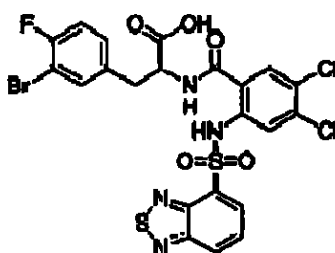


Acido (S)-2-((2-(benzo[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro- benzoilamino)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

10

Se preparó el compuesto de título a partir de clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 2-(benzo[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoico como en el ejemplo 1, parte C, seguido por hidrólisis del éster metílico resultante como en el ejemplo 2, parte D.

HPLC. R_T = 9.72 min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{22}H_{15}BrClFN_4O_5S_2$, 623.87; m/z encontrado, 611/613 $[M-H]^-$, 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.36 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.9, 1H), 8.16 (d, J = 8.7, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.68 (d, J = 6.7, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.04-4.94 (m, 1H), 3.35-3.15 (m, 2H).

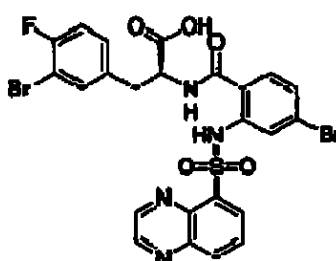
EJEMPLO 157

5

**Acido (S)-2-((2-(benzo[1,2,5]triazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-
benzoilamino)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)propiónico**

Se preparó el compuesto de título a partir de clorhidrato de este
10 metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 2-(benzo[1,2,5]triazol-4-
sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoico como en el ejemplo 1, parte C, seguido por
hidrólisis del éster metílico resultante como en el ejemplo 2, parte E.

HPLC: $R_T = 10.10$ min. MS (ESI-): masa calculada para
 $C_{22}H_{14}BrCl_2FN_4O_5S_2$, 648.31; m/z encontrado, 645/647/649 $[M+H]^+$, 1H RMN
15 (400 MHz, acetona- d_6): 11.58 (s, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 8.34-8.20 (m, 2H),
7.92-7.85 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H),
7.42-7.35 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H),
3.20-3.10 (m, 1H).

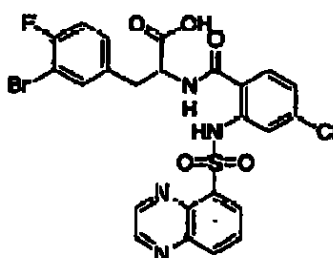
EJEMPLO 158

5

Acido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

Se preparó el compuesto de título a partir de
 10 clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 4-bromo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico (ejemplo 8, partes A-E, sustituyendo éster metílico de ácido 2-amino-4-bromo-benzoico en la parte D) como en el ejemplo 1, parte C, seguido por hidrólisis del éster metílico resultante como en el ejemplo 2, parte E.

15 HPLC: $R_T = 9.52$ min. MS (ESI-): masa calculada para $C_{24}H_{17}Br_2FN_4O_5S$, 652.29; m/z encontrado, 649/651/653 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, acetona- d_6): 11.64 (s, 1H), 8.99-8.93 (m, 2H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.37-8.31 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H),
 20 5.00-4.90 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H)

EJEMPLO 159

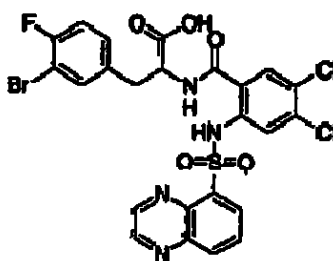
5

Acido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

Se preparó el compuesto de título a partir de

10 clorhidrato de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y ácido 4-bromo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico como el ejemplo 1, parte C, seguido por hidrólisis del éster metílico resultante como en el ejemplo 2, parte E. HPLC: $R_T = 9.46$ min. MS (ESI⁻)⁻ masa calculada para $C_{24}H_{17}BrClFN_4O_5S$, 607.84; m/z encontrado, 605/607/ $[M+H]^+$, ¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆)

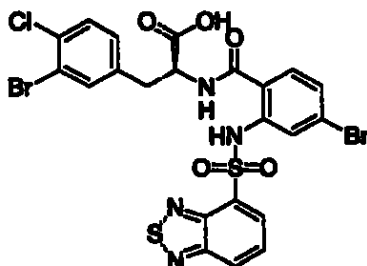
15 11.66 (s, 1H), 8.99-8.93 (m, 2H), 8.63-8.57 (m, 1H), 8.37-8.31 (m, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H)

EJEMPLO 160

5

Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico

El compuesto principal se preparó del hidrocloruro de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y del ácido 4,5-dicloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoico (preparado del cloruro de quinoxalin-5-sulfonilo como en el Ejemplo 14, Parte A) como en el Ejemplo 1, Parte C seguido por hidrólisis del éster metílico resultante como en el Ejemplo 2, Parte E. HPLC: $R_T = 9.91$ min. MS (ESI-): masa calculada para, $C_{24}H_{16}BrCl_2FN_4O_5S$, 642.58, m/z encontrado, 639/641/643 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, acetona- d_6): 11.49 (s, 1 H), 9.00-8.93 (m, 2H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1 H), 7.73-7.67 (m, 1 H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1 H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H).

EJEMPLO 161

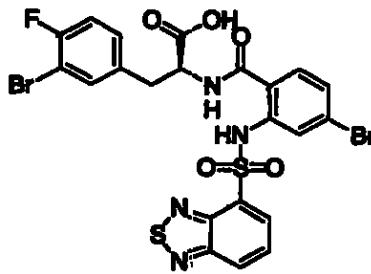
Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoylamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico

10

El compuesto principal se preparó del hidrocloruro de éster metílico de 3-bromo-4-cloro-L-fenilalanina y del ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C seguido por hidrólisis del éster metílico resultante como en el Ejemplo 2, Parte E HPLC

15 $R_T = 10.05$ min MS (ESI⁻): masa calculada para, $C_{22}H_{15}Br_2ClN_4O_5S_2$, 674.77; m/z encontrado, 673/675 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, acetona- d_6). 11.77 (s, 1 H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.34-8.29 (m, 1 H), 8.19-8.13 (m, 1 H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1 H), 4.97-4.88 (m, 1 H), 3.40-3.32 (m, 1 H), 3.22-3.14 (m, 1 H)

20 1 H)

EJEMPLO 162

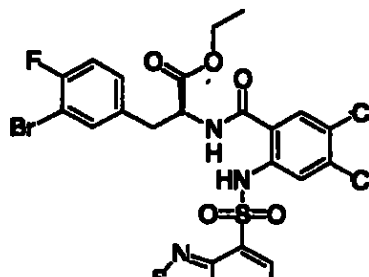
Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

10

El compuesto principal se preparó del hidrocloruro de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y del ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C seguido por hidrólisis del éster metílico resultante como en el Ejemplo 2, Parte E HPLC.

15 $R_T = 9.75$ min. MS (ESI⁻): masa calculada para, $C_{22}H_{15}Br_2FN_4O_5S_2$, 658.32; m/z encontrado, 655/657/659 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆). 11.76 (s, 1 H), 8.46-8.41 (m, 1 H), 8.32-8.27 (m, 1 H), 8.1-6-8.09 (m, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1 H), 7.53-7.47 (m, 1 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 7.24-7.11 (m, 2H), 4.95-4.86 (m, 1 H), 3.39-3.31 (m, 1 H), 3.21-3.12 (m, 1 H).

20

EJEMPLO 163

5 **Éster etílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico**

El compuesto principal se preparó del hidrocloruro de éster metílico de 3-bromo-4-fluoro-L-fenilalanina y del ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-DICLORO-benzoico como en el Ejemplo 1, Parte C.

- 10 HPLC: $R_T = 10.96$ min. MS (ESI⁻): masa calculada para, $C_{22}H_{15}Cl_3N_4O_5S_2$, 676.36; m/z encontrado, 673/675 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $COCl_3$). 11.20 (s, 1 H), 8.36 (dd, $J = 7.0, 0.8$, 1 H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 0.9$, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 7.1$, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.29 (dd, $J = 6.5, 1.9$, 1 H), 7.07-6.99 (m, 2H), -6.59 (d, $J = 7.0$, 1 H), 4.89 (q, $J = 5.8$, 1 H), 4.27 (q, $J = 7.1$, 2H), 3.17 (d, 15 $J = 5.8$, 1 H), 1.33 (t, $J = 7.2$, 3H)

EJEMPLO 164

Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico

20

Ejemplo 165

Ácido 2-[2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-vodo-benzoilamino]-
3-(4-cloro-3-vodo-fenil)-propiónico

5

EJEMPLO 166

Ácido 2-[2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-vodo-benzoilamino]-
3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

EJEMPLO 167

10 **Ácido 2-[2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-vodo-benzoilamino]-**
3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico

EJEMPLO 168

15 **Ácido 2-[2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-vodo-benzoilamino]-3-(4-**
cloro-fenil)-3-metil-butírico

EJEMPLO 169

2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-
etil]-4-vodo-benzamida

20

EJEMPLO 170

2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-
etil]-4-vodo-benzamida

EJEMPLO 171

Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico:

5

EJEMPLO 172

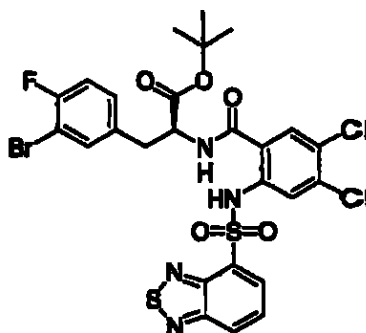
Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico

EJEMPLO 173

10 **2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-cloro-benzamida**

EJEMPLO 174

15

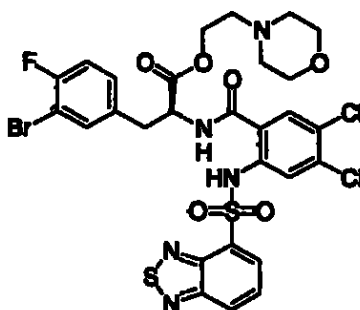


20 **Éster ter-butilico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico**

A. Éster ter-butilico del ácido (S)-2-(benzhidrilen-amino)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico. A un matraz secado en flama se agregó éster butílico del ácido (benzhidrilen-amino)-acético (250 mg, 0.846 mmol),

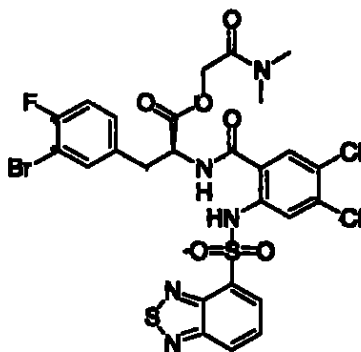
bromuro de O-alil-N-(9-antracenilmetil)-cinconidinio (51 mg, 0.085 mmol), y DCM (5 ml). El matraz se enfrió a -55°C y Cs OH H₂O (1.4 g, 8.46 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, se trató con bromuro de 3-bromo-4-fluorobencilo (1.1 g 4.23 mmol), y se agitó a -55°C durante toda la noche. La
5 mezcla se diluyó con Et₂O (5 ml) y agua (10 ml), se calentó hasta temperatura ambiente, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna para proporcional el compuesto principal (300 mg, 74% er= 97:3). MS (ESI+): masa calculada para C₂₆H₂₅BrFNO₂, 482.4; m/z encontrado, 483.4 [M+H]⁺. ¹H RMN
10 (400 MHz, CDCl₃). 7.59-7.54 (m, 2H), 7.41- 7.20 (m, 7H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.72 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

B. Éster ter-butilico del ácido (S)-2-amino-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico. Una solución de éster ter-butilico del ácido (S)-2-(benzhidrilen-amino)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico (300 mg, 0.622
15 mmol) en THF (3 ml) se trató con 10% de ácido cítrico (3 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con Et₂O (2x). La capa acuosa se basificó a un pH=10 con K₂CO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el compuesto principal (247 mg, 64%) MS (ESI+):
20 masa calculada para C₁₃H₁₇BrFNO₂, 318.18; m/z encontrado, 262.2 [M-t-Bu]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.42 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.16-7.11 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 1 H), 3.56 (dd, J = 7.3, 5.9 Hz, 1 H), 2.85- 2.78 (m, 1 H), 2.99-2.92 (m, 1 H), 1.43 (m, 9H).

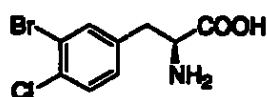
256
256**EJEMPLO 175**

5

Éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

EJEMPLO 176

Éster dimetildimetilcarbamoilmetílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4.5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

INTERMEDIARIO 1**Preparación de 3-bromo-4-cloro-L-fenilalanina**

A. Cloruro de 3-bromo-4-clorobencilo. A una solución de alcohol

3-bromo-4-clorobencílico (9.6 g, 43 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó Ph_3P (17.1 g, 1.15 mmol) CCl_4 (6.3 ml, 65 mmol). Después de 18 h, la solución se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para obtener el producto como un aceite incoloro (9.14 g, 88%).
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.51 (s, 3H).

B. 3-Bromo-4-cloro-L-fenilalanina A una solución de éster dietílico del ácido 2-acetilamino-malónico (15.1 g, 70 mmol) y cloruro de 3-bromo-4-clorobencilo (16.7 g, 70 mmol) en EtOH (110 ml) se agregó una solución de NaOEt (20% en EtOH, 28.7 ml, 73 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h en un matraz equipado con un condensador de reflujo, después se trató con dietil-éster del ácido 2-acetilamino-malónico (30 g, 14 mmol) y NaOEt (20% en EtOH, 2.0 ml, 5.1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (200 ml). El precipitado blanco resultante se recolectó por filtración con agua, y se suspendió en una mezcla de agua (60 ml) y EtOH (60 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo en un matraz equipado con un condensador de reflujo. Una solución de KOH (3.3 g, 59 mmol) en agua (10 ml) se agregó por goteo. Después de 2 horas de reflujo, se agregó por goteo más KOH (5.9 g, 105 mmol) en agua (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo por 3 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con agua (120 ml), y se trató con HCl acuoso al 50% hasta un pH de aproximadamente 1. El precipitado blanco resultante se recolectó por filtración y se lavó con HCl 0.1M. El sólido se suspendió en agua (80 ml) y se trató con KOH acuoso 2M hasta un pH de aprox. 8.0. La solución se filtró. El filtrado se calentó a 40°C, se trató con Acylasa "Amano" (0.19 g, Amano Enzyme Inc. Japan) y CoCl₂ (10 mg) y KOH acuoso 2M se agregó para mantener el pH de la solución a 8.0. Después de 4 días a 40°C, se agregó HCl 2M hasta un pH = 1. la suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta 20 ml. El pH se ajustó a 6 con KOH 2.0M. La

- mezcla se mantuvo a 0°C durante toda la noche y el sólido se recolectó por filtración para obtener el compuesto principal como un sólido bronceado ligero (7.67 g, 40% global). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_3): 7.66 (br s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H). Para determinar la relación enantiomérica, el producto se transforma al éster metílico correspondiente (SOCl_2 , MeOH, rt) y después a la amida de Mosher (cloruro de ácido de Mosher, $i\text{Pr}_2\text{Net}$, CH_2Cl_2). El análisis de los datos de ^1H -RMN de la amida muestra que el producto es un enantiómero sencillo (e.e. > 99.5%).
- 10 C.- El producto de la etapa B se puede usar para preparar compuestos de la invención de acuerdo a los métodos descritos en los ejemplos anteriores.

Métodos de Ensayo

15

A. Ensayos de Unión

1. Desarrollo de Ensayos CCQ1 y Generación de datos

Cultivo celular

- 20 Células CHO-K que experimentaron transfección estable con el receptor de CCQ1 se desarrollaron en DMEM suplementado con L-glutamina (2 mM), penicilina (50 unidades/ml) y estreptomicina (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Las células se cultivaron bajo selección continua de G418 (2 mM) y se cosecharon usando

260
260

un raspador de células de caucho Las células CHO K1 se subcultivaron un máximo de diez veces antes de volverse a sembrar a partir de los licores madre originales.

5 Preparación de membrana.

Se prepararon membranas a partir de células CHO-K1 transfectadas estables. Se descongelaron pastillas de células (-40°C) en 14 ml de solución tampón A (10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 4 7 mM KCl, 5 mM MgCl, 1 mM EGTA Y 15.4 mg/100 ml bacitracin a pH de 7 2), adaptado de
10 Harper et al. (Br. J. Pharmacol. 1996, 118:1717-1726). Las pastillas descongeladas se homopgeneizaron usnado un Polytron PT-10 (7X 1 s). Los homogeneizados se centrifugaron durante 5 min a 1500 rpm (600 x G), y las pastillas resultantes se descartaron. Los suplementos se volvieron a centrifugar con el fin de recolectar las pastillas de membrabas receptoras (25
15 min 15,000 rpm; 39,800 Xg), que se volvieron a suspender en solución tampón A.

Condiciones de incubación

Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas de 96
20 receptáculos (placas de filtros GF/B millipore) usando solución tampón A, con 0.3 µM PD-134,308, para las diluciones. El ligante receptor de CCQ-2 se incluyó para eliminar la contribución de este subtipo de recptor a la unión. Para la determinación del número de células óptimas se incubaron los

experimentos 20 pM [125 I]-BH-CCQ-8S (50 μ L 60 pM de solución) con un rango de concentraciones de células de (2.5×10^5 a 125×10^5 células /receptáculo) en un volumen total de 150 μ L. El enlace total de [125 I]-BH-CCQ-8S se determinó en presencia de 15 μ L de solución tampón A. El enlace no específico de [125 I]-BH-CCQ-8S se determinó en presencia de 15 μ L de 100 μ M 2-naftalenosulfonil L-aspartil-(2-fenetil)amida (2-NAP; ver R A Hul et al. Br. J. Pharmacol 1993, 108:734-740), un antagonista selectivo de receptor de CCQ-1 que está estructuralmente relacionado con el radioenlace [125 I]-BH-CCQ-8S. La preparación del ensayo se incubó por 1 h a 21 ± 3 °C, y después el ensayo se terminó por filtración rápida de la preparación bajo presión reducida. Los filtros cargados se lavaron tres veces usando PBS sin diluir (100 μ L), y después los residuos se transfirieron a 5 ml de tubos de cintilación. La radioactividad ligada se determinó usando un contador gamma (tiempo de conteo = 1 min) De estos experimentos se eligió una concentración de células de 1 pastilla en 40 ml de solución tampón (2.5×10^6 células/ML) para uso en otros ensayos (más adelante). Para validar a concentraciñón de radio enlace y el tiempo de incubaci`ón para el ensayo, se llevaron a cabo también estudios de enlace cinético y saturación (ver M.F. Morton, The Pharmacological Characterización of Cholecystokinin Receptors en the Human Gastrointestinal Tract Tesis de doctirado Universidad de Londres, 2000), La afinidad de los compuestos novedosos se estimó mediante preparaciones de membranas de incubación con 15 μ L de ligante de competencia (0 1-pM-1 mM) durante 60

min a 21 ± 3 °C. El ensayo se terminó después de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente.

2 Desarrollo de Ensayo de CCQ2 y Generación de datos.

5 Se identificaron Proteínas Zinc Finger (ZFP) para el gen CCQ2R por Sangamo Biosciences. El dominio de ZFP se fusionó con el dominio de activación del virus simplex del herpes VP16, y la proteína de fusión se clonó subsiguientemente en el vector de expresión de mamífero pcADN3 (Invitrogen, San Diego, Ca). Se crearon líneas celulares Tet-inducibles que
10 expresan la región de codificación del vector ZFP, usando la línea celular T-REx-293™ (Invitrogen). Después de 2 semanas de selección en medio de cultivo conteniendo 400 mg/mL-Zeocin (Invitrogen), se aislaron sesenta clones estables resistentes a drogas y se analizaron para determinar las expresiones de ZFP así como la inducción de CCQ2R al adicionar doxiciclina al medio de
15 cultivo. La línea celular con el constructo de CCQ2R ZFP más apropiado se usó en todos los ensayos adicionales y se denominó línea celular HEKZFP.

Cultivo Celular

20 Las células HEKZFP se desarrollaron en DMEM suplementado con L-glutamina (2 mM), penicilina (50 unidades/ ml) y estreptomycin (50 µg/ml) y 19% de FBS (v/v). Las células HEKZFP se trataron con 2 mM de doxiciclina (Sigma-Aldrich, MO; EUA) durante 2 días para desenmascarar la

expresión regulada por tet de las proteínas zinc finger selectivas receptoras de CCQ2 y se cosecharon usando un rascador de células de caucho.

Preparación de Membranas

5 Se prepararon membranas de las células HEKZFP después de la inducción. Se descongelaron pastillas de células congeladas (-40°C) en 14 ml de solución tampón A (10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 5 mM MgCl, 1 mM EGTA y 15.4 mg/100ml de bacitracin a un pH de 7.2), adaptado de E.A Harper et al. (Br J Pharmacol. (1996) 118 (7):1717-1726). Las
10 pastillas descongeladas se homogeneizaron usando un Polytron PT-10 (7 x 1 s). Los homogeneizados se centrifugaron por 5 min a 1500 rpm (600 x g), y las pastillas resultantes se desecharon. Los sobrenadantes se volvieron a centrifugar con el fin de recolectar las pastillas de membrana receptora (25 min 15,000 rpm; 39,800 X g), que se volvieron a suspender en solución
15 tampón A.

Condiciones de incubación

Todos los ensayos se realizaron se llevaron a cabo en placas de 96 receptáculos (placas de filtros GF/B millipore) usando solución tampón A. Para el número óptimo de experimentos de determinación de células óptimas,
20 las concentraciones de células variaron de 2.5×10^5 a 12.5×10^5 células/receptáculo incubadas con 20 pM [125 I]-BH-CCQ-8S (50 μ L 60 pM de solución) en un volumen total de 150 μ L. El enlace total de [125 I]-BH-CCQ-8S se determinó en presencia de 15 μ L de solución tampón A. El enlace no

específico de [¹²⁵I]-BH-CCQ-8S se determinó en presencia de 15 µL de 10 µM YF476, un antagonista selectivo de receptor de CCQ-2 que está estructuralmente relacionado con el radioenlace [¹²⁵I]-BH-CCQ-8S. La preparación del ensayo se incubó por 1 h a 21±3 °C, y después el ensayo se terminó por filtración rápida de la preparación bajo presión reducida. Los filtros cargados se lavaron tres veces usando PBS sin diluir (100 µL), y después se agregó 100µL de fluido de cintilación a la placa filtrante. La radioactividad ligada se determinó usando un Topcount (Packard BioScience, Menden, CT) con tiempo de conteo de 1 min. De estos experimentos se eligió una concentración de células de 1 pastilla en 15 ml de solución tampón ara uso en otros ensayos Para validar la concentraciñón de radio enlace y el tiempo de incubación para el ensayo, se llevaron a cabo también estudios de enlace cinético y saturación (ver M.F. Morton, The Pharmacological Characterización of Cholecystokinín Receptors en the Human Gastrointestinal Tract. Tesis de doctirado Universidad de Londres, 2000), La afinidad de los compuestos novedosos se estimó mediante preparaciones de membranas de incubación con 15 µL de ligante de competencia (0.1-pM-1 mM) durante 60 min a 21± 3 °C. El ensayo se terminó después de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente.

20

3. Análisis de datos para Ensayos de Enlace CCQ1 y CCQ2

Los valores pKi se determinaron usando la ecuación de Y C Cheng y W. H. Prusoff (Biochem Pamacol., 1973, 22(23):3099 3108):

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}}$$

Para superar los problemas asociados con el análisis de datos asistido por computadora de los compuestos con baja afinidad, los datos
5 obtenidos en el presente estudio se ponderaron de acuerdo con un método descrito por Morton. Brevemente, 100% y 0% se enlace específico se definió independientemente usando enlace total y enlace en presencia de una alta concentración de antagonista de referencia, 2-NAP. Los datos para los compuestos probados se presentan en el Cuadro 1.

266
265

CUADRO 1

EJ.	CCK1 pK ₁	CCK2 pK ₁		EJ.	CCK1 pK ₁	CCK2 pK ₁
1	6.9	6.4		76	5.5	7.4
2	6.7	7.5		77	5.0	7.5
3	6.0	7.4		78	5.4	7.5
4	6.2	8.3		79	7.2	5.9
5	7.8	6.5		80	7.0	5.8
6	7.5	5.0		81	6.1	5.7
7	7.3	5.1		82	6.1	5.1
8	5.5	6.3		83	5.8	6.6
9	6.8	6.4		84	5.0	7.5
10	7.7	5.1		85	5.0	7.2
11	6.4	6.5		86	5.0	7.5
12	5.9	7.2		87	5.0	6.8
13	5.9	6.2		88	5.2	6.2
14	7.9	6.5		89	5.1	7.2
15	7.4	6.7		90	5.9	7.5
16	7.2	6.2		91	7.1	7.8
17	7.1	5.6		92	7.2	7.5
18	6.5	5.8		93	6.8	8.3
19	6.7	6.6		94	5.2	6.0
20	5.7	7.0		95	5.5	6.1
21	6.9	6.0		99	7.1	6.1
22	6.3	6.2		101	7.4	6.1
23	6.0	6.2		106	5.0	5.9
24	7.0	5.9		107	5.4	6.1
25	5.0	7.4		108	7.6	5.9
26	5.6	7.4		115	6.4	7.1
27	5.0	7.5		116	6.9	5.7

267
267

28	5.0	7.1		117	6.6	7.8
29	5.2	7.1		118	7.1	6.3
30	7.2	5.6		119	6.3	6.7
31	7.1	6.2		120	7.1	6.0
32	6.4	7.0		121	6.9	6.3
33	6.8	7.4		122	6.8	6.4
34	6.4	7.0		123	7.0	6.8
35	7.2	6.3		124	6.5	7.3
36	7.1	5.8		125	6.5	6.2
37	6.4	5.4		126	6.6	8.3
38	6.5	5.7		127	6.7	7.1
39	7.6	6.6		128	7.0	6.2
40	6.9	6.5		129	7.0	6.2
41	6.2	7.3		130	6.4	6.5
42	7.5	5.5		131	6.8	7.8
43	6.9	6.6		132	6.6	7.8
44	7.0	5.4		133	6.4	7.5
45	6.6	5.8		134	6.3	7.7
46	5.8	7.2		135	6.3	8.1
47	7.0	5.3		136	7.4	6.5
48	7.3	5.7		137	7.1	6.7
49	6.7	5.7		138	7.0	7.3
50	6.2	5.2		139	7.1	6.2
51	5.0	6.1		140	6.9	6.5
52	6.3	7.0		141	7.0	7.2
53	6.9	5.6		142	6.8	6.2
54	6.1	6.5		143	6.8	6.7
55	7.4	6.0		144	6.3	7.3
56	6.3	6.8		145	6.7	7.4
57	7.9	6.3		146	6.6	7.6

268
268

5

10

15

58	7.5	6 3		147	6.8	7 4
59	7.1	6.1		148	6.6	7.2
60	7.1	6.4		149	6.7	6.7
61	6.9	6.4		150	7.1	6.6
62	6 5	5.5		151	6.1	6.9
63	5.0	7.5		152	6	6 8
64	5.8	7.0		153	6.7	6.6
65	6.5	6.1		154	6.8	6.6
66	5 7	6.3		155	7.0	8 0
67	6 7	6.6		156	6.6	8 0
68	6.5	7 5		157	6.8	8.0
69	7.2	5.1		158	6.5	8.3
70	6.7	5.2		159	6.4	8.0
71	6.9	5.6		160	6.8	8 2
72	7.1	6.3		161	6.9	7.9
73	6.8	5.0		162	6.6	8 2
74	6.5	5.1		163	6 9	6 4
75	6.0	5 4				

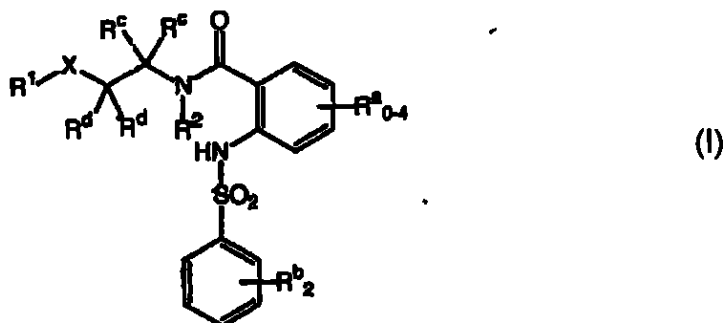
B. Ensayo de Músculo Corpeal Gástrico de Conejillos de Indias

Se midió la contracciónn del músculo mediodo por el eceptor de CCQ2 en un ensayo de tira muscular de músculo corpeal gástrico e conejillos de indias de conformidad con los métodos descritos por Roberts et al. (S.P. Roberts, E.A. Harper, G.F. Watt, V. P. Gerskowitch, R A. Hull, N.P Shankley, y J.W Black, Br. J. Pharmacol, 1996, 118(7):1779-1789). Brevemente, las tiras de músculo se disecaron y suspendieron en baños de órganos de tejidos

aislados para el registro de contracciones musculares isotónicas. Los baños, que contienen solución de Krebs-Henselet, se mantuvieron a 24°C y se les hizo pasar gas continuamente con 95% de O₂ y 5% de CO₂. Los receptores de CCQ1 que se sabe que están presente en este ensayo se bloquearon usando una contracción selectiva de un antagonista de receptor de CCQ1 (por ejemplo, 2-Nap). La efectividad de los compuestos de prueba se evaluó midiendo su efecto en las curvas de respuesta de concentración contráctil obtenidas usando un reemplazo bien caracterizado para la horma gastrina (pentagastrina). El compuesto principal del Ejemplo 2 se comporta como un antagonista en este ensayo con un valor de pK_b de 8.8

270
270**NOVEDAD DE LA INVENCION****REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de fórmula (I)



10

en donde: X es un alquilo de C₁₋₂ o una ligadura; R¹ se selecciona del grupo que consiste de a) naftilo, fenilo, dicho fenilo opcionalmente fusionado a dos átomos de carbono adyacentes a R^f, R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros con 0 a 1 enlaces saturados con 0, 1 o 2 miembros con 2 átomos de carbono que es un carbonilo, b) Ar⁶-, en donde Ar⁶ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado, c) Ar⁵-, en donde Ar⁵ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C₁₋₄, con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado, d) Ar⁶⁻⁶-, en donde Ar⁶⁻⁶ es fenilo que tiene el punto de unión y fusionado a un heteroarilo

20

de 6 miembros con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=, e) Ar^{6-5} -, en donde Ar^{6-5} es fenilo o piridilo que tiene un punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 5 miembros con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C_{1-4} , con 0 ó 1 miembros de

5 heteroátomo adicional que es -N=, en donde cada uno de a) a e) se substituye con 0, 1, 2, ó 3 de R^q , R^q se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , hidroxil, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, ciano, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , di alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , HO-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -O-

10 alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , y alquilo de C_{1-4} -S; R^2 se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , y cicloalqueno de C_{3-7} ; R^a se selecciona, independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, furanilo, tiofenilo,

15 bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O-alquilo de C_{1-6} , -O-cicloalquilo de C_{3-6} , -O-fenilo, -O-bencilo, -SH, -S-alquilo de C_{1-6} , -S-cicloalquilo de C_{3-6} , -S-fenilo, -S-bencilo, ciano, nitro, -N(R^y) R^z (en donde R^y y R^z son independientemente -H, alquilo de C_{1-4} , o cicloalquilo de C_{1-6} -alquilo de C_{1-4}), -(C=O)-alquilo de C_{1-6} , -SCF₃, halo, trifluorometilo, -OCF₃, y -COO-alquilo de C_{1-4} , -COOH, o alternativamente, dos

20 R^a adyacentes, pueden junto con los carbonos de unión formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, y pirimidilo, alternativamente, R^2 y uno de R^a pueden tomarse conjuntamente como -CH₂- o >C=O para formar un anillo fusionado al fenilo; R^b se selecciona del grupo

272
272

que consiste de 2,4-difluoro, 2,6-difluoro, o alternativamente, dos
 sustituyentes R^b adyacentes en las posiciones 2- y 3- pueden reunirse para
 formar un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros del grupo que consiste
 de oxazol, tiazol, tiadiazol, [1,3]dioxol, y pirazina; R^c se selecciona
 5 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} ,
 perhalo-alquilo de C_{1-4} , mono- o di-haloalquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} ,
 alquilo de C_{1-4} , -amino-alquilo de C_{1-4} , di-alquilo de C_{1-4} , -amino-alquilo de C_{1-4} ,
 HO-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , alquilo
 de C_{0-2} -COO-alquilo de C_{1-4} , -alquilo de C_{0-2} -COOH, y -alquilo de C_{0-2} -
 10 $CON(R^5)R^t$; -COO-alquilo de C_{0-2} -anilloA, y -COO-alquilo de C_{1-2} - $CON(R^5)R^t$;
 R^s y R^t se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H,
 alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , fenilo, fenilo sustituido con
 halo, bencilo, bencilo sustituido con halo, O alternativamente, R^s y R^t juntos
 con su nitrógeno de unión forman pirrolidina, piperidina, o morfina; AnilloA se
 15 selecciona del grupo que consiste de i) un heteroarilo de 6 miembros con
 carbono como punto de unión y con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son
 -N=; ii) un heteroarilo de 5 miembros con carbono como punto de unión, con 1
 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y
 >N-alquilo de C_{1-4} , y con 0 ó 1 miembros de heteroátomo que es -N=; y iii) un
 20 heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros con un carbono o nitrógeno como
 punto de unión, con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste
 de O, S, y N, con 0 ó 1 dobles ligaduras, con 0 ó 1 miembros de carbono
 reemplazados por un carbonilo, y opcionalmente sustituido con -alquilo de

273

C₁₋₄, -OH, o halo, R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -OH, -O-alquilo de C₁₋₄, perhaloalquilo de C₁₋₄, o di-haloalquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, di-alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄,
 5 alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, y fenilo opcionalmente sustituido, o dos R^d juntos pueden ser =O en donde al menos un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C₁₋₄, -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s)R^t, y -COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t; alternatively, un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C₁₋₄, -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s)R^t, y -
 10 COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t; alternatively, un R^c y un R^d pueden reunirse para formar una doble ligadura; y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 15 caracterizado además porque X es un aligadura.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste de: a) fenilo, naftilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1,2,3 ó 4-ilo, opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo sustituido, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 ó 4
 20 ilo, opcionalmente 5,6,7, u 8 oxo sustituido; b) piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, quinolin-2,3 ó 4-ilo, isoquinolin-1,3 o 4-ilo, quinazolin-2 ó 4-ilo, quinoxalin-2 ó 3-ilo, naftiridinilo, c) furanilo, tiofenilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)pirrolilo, oxazoilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo,

279
274

benzofuran-2 ó 3-ilo, benzotiofén-2 ó 3-ilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-indol-2 ó 3-ilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-bencimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1H-pirrolopiridin-2 ó 3-ilo, d) quinolin-5,6,7 u 8-ilo, isoquinolin-5,6,7 u 8-ilo, quinazolin-5,6,7 u 8-ilo, quinoxalin-5,6,7 u 8-ilo, y e) 5 benzofuran-4,5,6 ó 7-ilo, benzotiofen-4,5,6 ó 7-ilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-indol-4,5,6 ó 7-ilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-bencimidazol-4,5,6 o 7-ilo, benzooxazol-4,5,6 o 7-ilo, benzotiazol-4,5,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolopiuridin-4,5,6 ó 7-ilo, en donde cada uno de a) a e) está substituido con 0, 1, 2, ó 3 de R^q.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 10 caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilo opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo substituido, naftilo, piridilo, furanilo, tiofenilo, y benzotiofenilo, en donde cada miembro está substituido con 0, 1, 2, ó 3 de R^q.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 15 caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4- 20 bromofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3-bromo-4-clorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-yodofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-metilsulfanilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-

275
275

trifluorometilfenilo, 4-nitrofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, naftilo, tiofen-3-ilo, 5-bromotiofen-3-ilo, y benzotiofen-3-ilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^f se selecciona del grupo que consiste de -
5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^g se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, t-butilo, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, ciano, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo,
10 metoximetilo, metilsulfanilo, metilsulfanilmetilo, metoxi, etoxi, mercaptometilo, y mercaptoetilo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^h se selecciona del grupo que consiste de metilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, y ciano.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 se selecciona del grupo que consiste de -H, metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, ciclohexilo, y
15 ciclopentenilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque, R^2 y uno de R^a se reúnen como $-\text{CH}_2-$ o $>\text{C}=\text{O}$
20 para formar un anillo fusionado al fenilo.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es -H o metilo.

274
275

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, i-propilo, etenilo, propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, furanilo, tiofenilo, pirrol-1-ilo, bencilo, metoxi, etoxi, propoxi, 5 ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, fenoxi, benzoxi, mercapto, metilsulfanilo, etilsulfanilo, t-butil-sulfanilo, ciclopropilsulfanilo, fenilsulfanilo, nitro, ciano, amino, dimetilamino, (ciclohexilmetil)amino, acetilo, -SCF₃, yodo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, -OCF₃, y metoxicarbonilo.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 10 caracterizado además porque, existe un R^a

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque existe un R^a posicionado en el anillo para con respecto al sustituyente de amida.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 15 caracterizado además porque se reúnen dos R^a junto con los carbonos de unión para formar un anillo fusionado, el anillo fusionado es fenilo.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque existen dos sustituyentes R^a.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 20 caracterizado además porque R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de metilo, i-propilo, etenilo, 2-propenilo, ciclopropilo, fenilo, tiofenilo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, nitro, ciano, dimetilamino,

(ciclohexilmetil)amino, acetilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, $-CF_3$, y fenilo fusionado

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^b son 2,6-difluoro o 2,4-difluoro.

5 19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dos substituyentes R^b en las posiciones 2 y 3 con el anillo de unión de benceno forman benzotiazol, benzotiadiazol, o quinoxalina

10 20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque, R^c se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, hidroximetilo, metoximetilo, dimetilaminometilo, metilsulfanilmetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, carboxi, carboximetilo, carbamoilo, carbamoilmetilo, dimetilcarbamoilo, piperidina-1-carbonilo, 5-metil-2-oxo-
15 [1,3]dioxo-4-il-metoxicarbonilo, 3-piridilmetoxicarbonilo, 3-clorobencilcarbamoilo, 4-fluorobencilcarbamoilo, bencilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, dimetilcarbamoilmetoxicarbonilo, y 2-morfilin-4-iletoxicarbonilo.

20 21 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el carbono al cual están unidos los grupos R^c es en la configuración (S).

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^d se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, metilo, etilo, -propilo, hidroxí, hidroximetilo, metoximetilo, dimetilaminometilo, fenilo, 4-clorofenilo, y metilsulfanilmetilo

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dos R^d juntos forman =O.

5 24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^d se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, fenilo, e hidroxí.

25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal
10 de adición amino.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición ácida.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, y
20 laurilsulfonato.

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de sodio, potasio, calcio, magnesio,

amonio, amonio cuaternario, tetrametil amonio, metilamonio, trimetilamonio, y etilamonio.

- 29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de: (±)-2-
- 5 (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-benzamida; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-fenil-propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-
- 10 benzoilamino]-3-(3,4-bromo-fenil)-propiónico; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propil]-benzamida; Éster metílico del Ácido (S)-3-(5-bromo-tiofen-
- 15 2-il)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-naftalen-2-il-propiónico; (±)-4-Cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)-benzamida; (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-N-[1-carbamoil-2-(4-cloro-fenil)-etil]-4,5-dicloro-benzamida;
- 20 (±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-hidroximetil-etil]-4-metil-benzamida; [6-bromo-1,3-dioxo-2-(2-fenil-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (S)-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico; Ácido (R)-2-[2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-

- fenil)-propiónico; Ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; (±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida; Ácido (R)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-fenil)-
- 5 propiónico; Éster metílico del Ácido (±)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-metil-N-fenetil-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-
- 10 bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-4-trifluorometil-benzamida; 2-(Benzotiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-benzamida; 4-Bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-
- 15 sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-fenil-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-trifluorometil-benzoilamino]-3-fenil-propiónico; Ácido 2-[4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-fenil-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzotiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-fenil-propiónico: Ácido 2-[4,5-dicloro-2-(quinoxalin-5-
- 20 sulfonilamino)-benzoilamino]-3-fenil-propiónico; 4-Bromo-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-fenil-propil)- benzamida, Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-

- benzoilamino]-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico; (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-fenil-propil)-benzamida;
- 5 (R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-fenil-propil)-benzamida; (S)-4-bromo-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-N-(2-fenil-propil)-benzamida; (R)-4-bromo-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-N-(2-fenil-propil)-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-benzamida; N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-
- 10 2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzamida; Ácido 2-[4-bromo-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico; N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzamida; 4-Cloro-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida; 4-Cloro-2-(2,6-difluoro-
- 15 bencenosulfonilamino)-N-[2-(4-nitro-fenil)-propil]-benzamida; 4-Cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-N-[2-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-benzamida; Ácido 2-[4-Cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico; N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzamida; 2-(2,6-Difluoro-
- 20 bencenosulfonilamino)-4-yodo-N-[2-(4-nitro-fenil)-propil]-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-((2S,1R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-indan-2-il-benzamida, Hidrocloruro de 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-

- sulfonilamino)-4-cloro-N-(piridin-2-il-etil)-benzamida; (±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-hidroximetil-etil]-benzamida; (±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-benzamida; (±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-propil]-4-metil-benzamida, 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[(1S,2R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-benzamida, Ácido (2S,3R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-butírico, (±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida; (±)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida; (±)-4-Cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzamida, Ácido (R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; (±)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodo-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzamida; Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3-ciano-fenil)-propiónico; Ácido (S)-3-[4-cloro-2-(quinoxalin-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-butírico, Éster metílico del ácido (S)-3-(Benzo[b]tiofen-3-il-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-3-Benzo[b]tiofen-3-il-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[2-

- (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico, Éster metílico del ácido (R)-2-[4-cloro-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico; 2-
- 5 (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida; Éster metílico del ácido (SR)-2-[4-cloro-2-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico; 2-
- (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-4-yodobenzamida; (R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-hidroxi-1-metil-2,2-difenil-etil)-benzamida; (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-
- 10 sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-hidroxi-1-metil-2,2-difenil-etil)-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-tiofen-3-il-propiónico; Ácido (S)-3-(3-
- 15 cloro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-p-tolil-propiónico; N-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-6-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-benzamida, Ácido (R)-3-
- 20 [4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-butírico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-5-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3-nitro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[4-

- cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-
 propiónico; Ácido (S)-2- [4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-
 benzoilamino]-3-(4-ciano-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2- [4-cloro-2-(quinoxaline-
 5-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-tiofen-3-il-propiónico; Éster metílico del ácido
 5 (S)-4-(4-cloro-fenil)-3-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-
 butírico; Ácido (S)-4-(4-cloro-fenil)-3-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-
 benzoilamino]-butírico; Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-
 sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico, Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-
 4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico;
 10 Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-
 (4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-
 sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;
 Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-
 3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-
 15 sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico; Ácido 2-
 [2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-
 fenil)-2-metil-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-
 yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-fenil)-propiónico; Ácido 2-[2-
 (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-
 20 3-hidroxi-propiónico; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(4-
 cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-
 4-sulfonilamino)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-
 benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(3-bromo-

- fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-fenil)-butírico; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3-bromo-fenil)-propil]-4-yodo-benzamida, Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrílico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[(2S,1R)-2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-cloro-benzamida; Ácido 2-[2-(Benzooxazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzooxazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,3]dioxol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico; 2-(Benzo[1,3]dioxo-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-benzamida; Éster 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxo-4-ilmetílico del ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico; Éster piridin-3-ilmetílico del ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico; Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-fenil)-propiónico; Éster metílico del ácido (2R,3R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-butírico,

Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico; Ácido (R)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico; Ácido (R)-2-[4-cloro-2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-benzoilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico; Ácido anti-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico, Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-propiónico; (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3-cloro-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida; (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-bencilcarbamoil-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida; (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-etil]-benzamida; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-

287
287

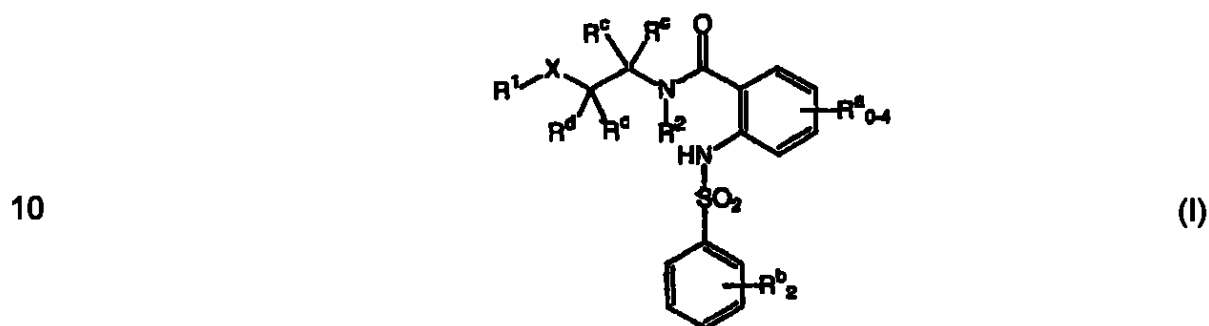
- 3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-propiónico, Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-yodo-fenil)-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico, Ácido (S)-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-2-[4-yodo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico, (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1-fenilcarbamoil-etil]-benzamida; (S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etil]-benzamida; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico, Ácido (Z)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrílico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-[4-cloro-2-

- (quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Éster metílico del
- 5 ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico;
- 10 Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Éster metílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3,4-dicloro-
- 15 fenil)-propiónico; Ácido (S)-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-bromo-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-
- 20 benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4-cloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-propiónico; Ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-[4,5-dicloro-2-(quinoxaline-5-sulfonilamino)-benzoilamino]-

propiónico; Ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-
 benzoilamino]-3-(3-bromo-4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido (S)-2-[2-
 (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-
 fluoro-fenil)-propiónico; Éster etílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-
 5 sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico;
 Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-
 bromo-4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-
 sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-3-yodo-fenil)-propiónico, Ácido
 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(3-bromo-
 10 4-fluoro-fenil)-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-
 yodo-benzoilamino]-3,3-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido 2-[2-
 (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-
 3-metil-butírico; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(4-cloro-fenil)-2-
 hidroxí-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida; 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-
 15 sulfonilamino)-N-[2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxí-1-metil-etil]-4-yodo-benzamida;
 Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3,3-
 bis-(4-cloro-fenil)-propiónico; Ácido 2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-
 sulfonilamino)-4-cloro-benzoilamino]-3-(4-cloro-fenil)-3-metil-butírico; 2-
 (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-[2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxí-1-metil-
 20 etil]-4-cloro-benzamida; Éster ter-butílico del ácido (S)-2-[2-
 (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-
 4-fluoro-fenil)-propiónico, Éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (S)-2-[2-
 (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-

4-fluoro-fenil)-propiónico; Éster dimetildimetilcarbamoilmetílico del ácido (S)-2-[2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4,5-dicloro-benzoilamino]-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico.

30.- Una composición farmacéutica que comprende un portador
5 farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I):



en donde: X es un alquilo de C₁₋₂ o una ligadura; R¹ se selecciona del grupo que consiste de a) naftilo, fenilo, dicho fenilo opcionalmente fusionado a dos
15 átomos de carbono adyacentes a R^f, R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros con 0 a 1 enlaces saturados con 0, 1 o 2 miembros con 2 átomos de carbono que es un carbonilo, b) Ar^δ-, en donde Ar^δ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado, c) Ar⁵-,
20 en donde Ar⁵ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C₁₋₄, con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado, d) Ar^{δ-6}-, en

donde Ar^{6-6} es fenilo que tiene el punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 6 miembros con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=, e) Ar^{6-5} -, en donde Ar^{6-5} es fenilo o piridilo que tiene un punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 5 miembros con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>\dot{N}H$, y $>N$ -alquilo de C_{1-4} , con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N=, en donde cada uno de a) a e) se substituye con 0, 1, 2, ó 3 de R^q , R^q se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , hidroxil, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, ciano, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , di alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , HO-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -O-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , y alquilo de C_{1-4} -S; R^2 se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , y cicloalquenilo de C_{3-7} ; R^a se selecciona, independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, furanilo, tiofenilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O-alquilo de C_{1-6} , -O-cicloalquilo de C_{3-6} , -O-fenilo, -O-bencilo, -SH, -S-alquilo de C_{1-6} , -S-cicloalquilo de C_{3-6} , -S-fenilo, -S-bencilo, ciano, nitro, $-N(R^y)R^z$ (en donde R^y y R^z son independientemente -H, alquilo de C_{1-4} , o cicloalquilo de C_{1-6} -alquilo de C_{1-4}), $-(C=O)$ -alquilo de C_{1-6} , $-SCF_3$, halo, trifluorometilo, $-OCF_3$, y $-COO$ -alquilo de C_{1-4} , $-COOH$, o alternativamente, dos R^a adyacentes, pueden junto con los carbonos de unión formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, y pirimidilo, alternativamente, R^2 y uno de R^a pueden tomarse conjuntamente como $-CH_2-$

o $>C=O$ para formar un anillo fusionado al fenilo; R^b se selecciona del grupo que consiste de 2,4-difluoro, 2,6-difluoro, o alternativamente, dos sustituyentes R^b adyacentes en las posiciones 2- y 3- pueden reunirse para formar un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros del grupo que consiste

5 de oxazol, tiazol, tiadiazol, [1,3]dioxol, y pirazina; R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , perhalo-alquilo de C_{1-4} , mono- o di-haloalquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , -amino-alquilo de C_{1-4} , di-alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , HO-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , alquilo

10 de C_{0-2} -COO-alquilo de C_{1-4} , -alquilo de C_{0-2} -COOH, y -alquilo de C_{0-2} -CON(R^5) R^t ; -COO-alquilo de C_{0-2} -anilloA, y -COO-alquilo de C_{1-2} -CON(R^5) R^t ; R^s y R^t se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , fenilo, fenilo sustituido con halo, bencilo, bencilo sustituido con halo, O alternativamente, R^s y R^t juntos

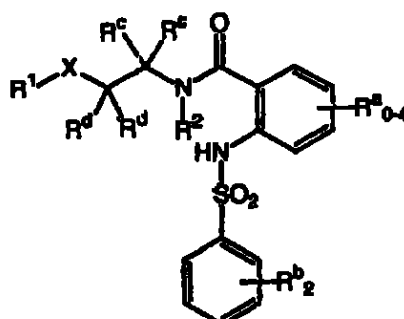
15 con su nitrógeno de unión forman pirrolidina, piperidina, o morfina; AnilloA se selecciona del grupo que consiste de i) un heteroarilo de 6 miembros con carbono como punto de unión y con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=; ii) un heteroarilo de 5 miembros con carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$, y

20 $>N$ -alquilo de C_{1-4} , y con 0 ó 1 miembros de heteroátomo que es -N=; y iii) un heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros con un carbono o nitrógeno como punto de unión, con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S, y N, con 0 ó 1 dobles ligaduras, con 0 ó 1 miembros de carbono

reemplazados por un carbonilo, y opcionalmente substituido con -alquilo de C₁₋₄, -OH, o halo; R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -OH, -O-alquilo de C₁₋₄, perhaloalquilo de C₁₋₄, o di-haloalquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, di-alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, y fenilo opcionalmente substituido; o dos R^d juntos pueden ser =O en donde al menos un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C₁₋₄, -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s)R^t, y -COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t; alternatively, un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C₁₋₄, -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s)R^t, y -COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t; alternatively, un R^c y un R^d pueden reunirse para formar una doble ligadura; y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

31.- Un método para el tratamiento o prevención del dolor, la dependencia de drogas, la ansiedad, ataque de pánico, esquizofrenia, trastornos pancreáticos, trastornos de secreción, trastornos de motilidad gastrointestinal, enfermedad de intestino funcional, cólico biliar, cáncer, trastornos de alimentación enfermedades de reflujo, úlceras gastroduodenales, esofagitis del reflujo, úlceras pépticas, esófago de Barret, hiperplasia de células G, anemia perniciosa y síndrome de Zollinger-Ellison en mamíferos comprendiendo la etapa de administración a un mamífero que

padece de las mismas, de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde: X es un alquilo de C₁₋₂ o una ligadura; R¹ se selecciona del grupo que consiste de a) naftilo, fenilo, dicho fenilo opcionalmente fusionado a dos átomos de carbono adyacentes a R^f, R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros con 0 a 1 enlaces saturados con 0, 1 o 2 miembros con 2 átomos de carbono que es un carbonilo, b) Ar⁶-, en donde Ar⁶ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado, c) Ar⁵-, en donde Ar⁵ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C₁₋₄, con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado, d) Ar⁶⁻⁶-, en donde Ar⁶⁻⁶ es fenilo que tiene el punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 6 miembros con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=, e) Ar⁶⁻⁵-, en donde Ar⁶⁻⁵ es fenilo o piridilo que tiene un punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 5 miembros con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C₁₋₄, con 0 ó 1 miembros de

heteroátomo adicional que es -N=, en donde cada uno de a) a e) se substituye con 0, 1, 2, ó 3 de R^q, R^q se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, hidroxí, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, ciano, aminoalquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, di

5 alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, HO-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, y alquilo de C₁₋₄-S; R² se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, y cicloalquenilo de C₃₋₇; R^a se selecciona, independientemente del grupo que consiste de

10 alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tiofenilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -O-fenilo, -O-bencilo, -SH, -S-alquilo de C₁₋₆, -S-cicloalquilo de C₃₋₆, -S-fenilo, -S-bencilo, ciano, nitro, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z son independientemente -H, alquilo de C₁₋₄, o cicloalquilo de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₄), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -SCF₃, halo,

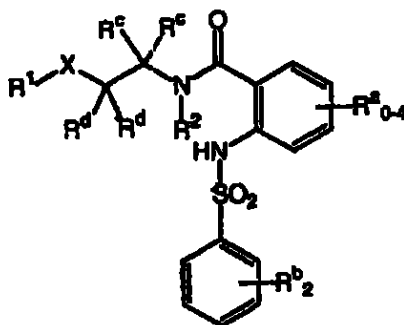
15 trifluorometilo, -OCF₃, y -COO-alquilo de C₁₋₄, -COOH, o alternatively, dos R^a adyacentes, pueden junto con los carbonos de unión formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, y pirimidilo, alternatively, R² y uno de R^a pueden tomarse conjuntamente como -CH₂- o >C=O para formar un anillo fusionado al fenilo; R^b se selecciona del grupo

20 que consiste de 2,4-difluoro, 2,6-difluoro, o alternatively, dos substituyentes R^b adyacentes en las posiciones 2- y 3- pueden reunirse para formar un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros del grupo que consiste de oxazol, tiazol, tiadiazol, [1,3]dioxol, y pirazina; R^c se selecciona

independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, perhalo-alquilo de C₁₋₄, mono- o di-haloalquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, -amino-alquilo de C₁₋₄, di-alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, HO-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₀₋₂-COO-alquilo de C₁₋₄, -alquilo de C₀₋₂-COOH, y -alquilo de C₀₋₂-CON(R⁵)R^t, -COO-alquilo de C₀₋₂-anilloA, y -COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R⁵)R^t, R^s y R^t se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, fenilo, fenilo sustituido con halo, bencilo, bencilo sustituido con halo, O alternatively, R^s y R^t juntos con su nitrógeno de unión forman pirrolidina, piperidina, o morfina; AnilloA se selecciona del grupo que consiste de i) un heteroarilo de 6 miembros con carbono como punto de unión y con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=; ii) un heteroarilo de 5 miembros con carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C₁₋₄, y con 0 ó 1 miembros de heteroátomo que es -N=; y iii) un heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros con un carbono o nitrógeno como punto de unión, con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S, y N, con 0 ó 1 dobles ligaduras, con 0 ó 1 miembros de carbono reemplazados por un carbonilo, y opcionalmente sustituido con -alquilo de C₁₋₄, -OH, o halo; R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -OH, -O-alquilo de C₁₋₄, perhaloalquilo de C₁₋₄, o di-haloalquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, di-alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄,

alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, y fenilo opcionalmente sustituido; o dos R^d juntos pueden ser =O en donde al menos un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C₁₋₄, -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s)R^t, y -COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t; alternatively, un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C₁₋₄, -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s)R^t, y -COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t; alternatively, un R^c y un R^d pueden reunirse para formar una doble ligadura; y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

32.- Un método para el tratamiento o prevención de adenocarcinoma pancreático, dolor, enfermedad de reflujo gastro-esofageal, enfermedad de reflujo no erosivo, anorexia, pancreatitis, úlceras gastroduodenales, esofsgitis de reflujo, ansiedad, cáncer del colon, úlceras pépticas, tumores pancreáticos y tumores gástricos en mamíferos que comprenden las etapas de administración a un mamífero que padece de ello, una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula:



(I)

en donde: X es un alquilo de C₁₋₂ o una ligadura, R¹ se selecciona del grupo que consiste de a) naftilo, fenilo, dicho fenilo

opcionalmente fusionado a dos átomos de carbono adyacentes a R^1 , R^1 es una
 porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros con 0 a 1 enlaces saturados con 0,
 1 o 2 miembros con 2 átomos de carbono que es un carbonilo, b) Ar^6 -, en
 donde Ar^6 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene carbono como punto de
 5 unión, con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N= y opcionalmente
 benzo o pirido fusionado, c) Ar^5 -, en donde Ar^5 es un heteroarilo de 5
 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 miembro de
 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo
 de C_{1-4} , con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N= y
 10 opcionalmente benzo o pirido fusionado, d) Ar^{6-6} -, en donde Ar^{6-6} es fenilo que
 tiene el punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 6 miembros con 1 ó 2
 miembros de heteroátomos que son -N=, e) Ar^{6-5} -, en donde Ar^{6-5} es fenilo o
 piridilo que tiene un punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 5
 miembros con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que
 15 consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C_{1-4} , con 0 ó 1 miembros de
 heteroátomo adicional que es -N=, en donde cada uno de a) a e) se substituye
 con 0, 1, 2, ó 3 de R^q , R^q se selecciona independientemente del grupo que
 consiste de alquilo de C_{1-4} , hidroxí, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo,
 nitro, ciano, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , di
 20 alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , HO-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -O-
 alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , alcoxi de
 C_{1-4} , y alquilo de C_{1-4} -S, R^2 se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo
 de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , y cicloalquenilo

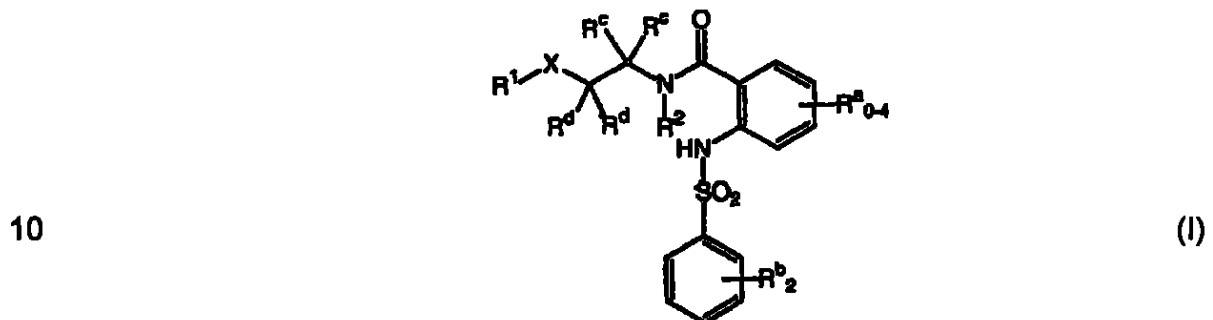
299
299

de C₃₋₇; R^a se selecciona, independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tiofenilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O-alquilo de C₁₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -O-fenilo, -O-bencilo, -SH, -S-alquilo de C₁₋₆, -S-cicloalquilo de C₃₋₆, -S-fenilo, -S-bencilo, ciano, nitro, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z son independientemente -H, alquilo de C₁₋₄, o cicloalquilo de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₄), -(C=O)-alquilo de C₁₋₆, -SCF₃, halo, trifluorometilo, -OCF₃, y -COO-alquilo de C₁₋₄, -COOH, o alternativamente, dos R^a adyacentes, pueden junto con los carbonos de unión formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, y pirimidilo; alternativamente, R² y uno de R^a pueden tomarse conjuntamente como -CH₂- o >C=O para formar un anillo fusionado al fenilo, R^b se selecciona del grupo que consiste de 2,4-difluoro, 2,6-difluoro, o alternativamente, dos substituyentes R^b adyacentes en las posiciones 2- y 3- pueden reunirse para formar un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros del grupo que consiste de oxazol, tiazol, tiadiazol, [1,3]dioxol, y pirazina; R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, perhalo-alquilo de C₁₋₄, mono- o di-haloalquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, di-alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, HO-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₀₋₂-COO-alquilo de C₁₋₄, -alquilo de C₀₋₂-COOH, y -alquilo de C₀₋₂-CON(R⁵)Rⁱ; -COO-alquilo de C₀₋₂-anilloA, y -COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t, R^s y R^t se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, fenilo, fenilo substituido con

halo, bencilo, bencilo sustituido con halo, O alternatively, R^s y R^t juntos con su nitrógeno de unión forman pirrolidina, piperidina, o morfina; AnilloA se selecciona del grupo que consiste de i) un heteroarilo de 6 miembros con carbono como punto de unión y con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son
5 -N=; ii) un heteroarilo de 5 miembros con carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C_{1-4} , y con 0 ó 1 miembros de heteroátomo que es -N=, y iii) un heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros con un carbono o nitrógeno como punto de unión, con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste
10 de O, S, y N, con 0 ó 1 dobles ligaduras, con 0 ó 1 miembros de carbono reemplazados por un carbonilo, y opcionalmente sustituido con -alquilo de C_{1-4} , -OH, o halo; R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , -OH, -O-alquilo de C_{1-4} , perhaloalquilo de C_{1-4} , o di-haloalquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -amino-
15 alquilo de C_{1-4} , di-alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , y fenilo opcionalmente sustituido; o dos R^d juntos pueden ser =O en donde al menos un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C_{1-4} , -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s) R^t , y -COO-
alquilo de C_{1-2} -CON(R^s) R^t ; alternatively, un R^c se selecciona del grupo
20 que consiste de -COO-alquilo de C_{1-4} , -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s) R^t , y -COO-alquilo de C_{1-2} -CON(R^s) R^t ; alternatively, un R^c y un R^d pueden reunirse para formar una doble ligadura; y enantiómeros, diaestereómeros,

hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

33.- Un método para el tratamiento o prevención de pancreatitis, enfermedad de reflujo no erosivo, o enfermedad de reflujo gastroesofageal que comprende las etapas de administrar a un mamífero que padece de ello una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I):



en donde: X es un alquilo de C₁₋₂ o una ligadura, R¹ se selecciona del grupo que consiste de a) naftilo, fenilo, dicho fenilo opcionalmente fusionado a dos átomos de carbono adyacentes a R¹, R¹ es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros con 0 a 1 enlaces saturados con 0, 1 o 2 miembros con 2 átomos de carbono que es un carbonilo, b) Ar⁶-, en donde Ar⁶ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N= y opcionalmente benzo o pirido fusionado, c) Ar⁵-, en donde Ar⁵ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene carbono como punto de unión, con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C₁₋₄, con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N= y

opcionalmente benzo o pirido fusionado, d) Ar^{6-6} -, en donde Ar^{6-6} es fenilo que tiene el punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 6 miembros con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=, e) Ar^{6-5} -, en donde Ar^{6-5} es fenilo o piridilo que tiene un punto de unión y fusionado a un heteroarilo de 5 miembros con 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH, y >N-alquilo de C_{1-4} , con 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional que es -N=, en donde cada uno de a) a e) se substituye con 0, 1, 2, ó 3 de R^q , R^q se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , hidroxil, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, nitro, ciano, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , di alquilo de C_{1-4} -amino-alquilo de C_{1-4} , HO-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -O-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , y alquilo de C_{1-4} -S; R^2 se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , y cicloalquenilo de C_{3-7} ; R^a se selecciona, independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, furanilo, tiofenilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O-alquilo de C_{1-6} , -O-cicloalquilo de C_{3-6} , -O-fenilo, -O-bencilo, -SH, -S-alquilo de C_{1-6} , -S-cicloalquilo de C_{3-6} , -S-fenilo, -S-bencilo, ciano, nitro, -N(R^y) R^z (en donde R^y y R^z son independientemente -H, alquilo de C_{1-4} , o cicloalquilo de C_{1-6} -alquilo de C_{1-4}), -(C=O)-alquilo de C_{1-6} , -SCF₃, halo, trifluorometilo, -OCF₃, y -COO-alquilo de C_{1-4} , -COOH, o alternatively, dos R^a adyacentes, pueden junto con los carbonos de unión formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo, y pirimidilo,

alternativamente, R^2 y uno de R^a pueden tomarse conjuntamente como $-CH_2-$ o $>C=O$ para formar un anillo fusionado al fenilo; R^b se selecciona del grupo que consiste de 2,4-difluoro, 2,6-difluoro, o alternativamente, dos substituyentes R^b adyacentes en las posiciones 2- y 3- pueden reunirse para

5 formar un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros del grupo que consiste de oxazol, tiazol, tiadiazol, [1,3]dioxol, y pirazina; R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , perhalo-alquilo de C_{1-4} , mono- o di-haloalquilo de C_{1-4} , amino-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , -amino-alquilo de C_{1-4} , di-alquilo de C_{1-4} , -amino-alquilo de C_{1-4} ,

10 HO-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{0-2} -COO-alquilo de C_{1-4} , -alquilo de C_{0-2} -COOH, y -alquilo de C_{0-2} -CON(R^5) R^t ; -COO-alquilo de C_{0-2} -anilloA, y -COO-alquilo de C_{1-2} -CON(R^s) R^t ; R^s y R^t se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , fenilo, fenilo substituido con

15 halo, bencilo, bencilo sustituido con halo, O alternativamente, R^s y R^t juntos con su nitrógeno de unión forman pirrolidina, piperidina, o morfina; AnilloA se selecciona del grupo que consiste de i) un heteroarilo de 6 miembros con carbono como punto de unión y con 1 ó 2 miembros de heteroátomos que son -N=; ii) un heteroarilo de 5 miembros con carbono como punto de unión, con 1

20 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$, y $>N$ -alquilo de C_{1-4} , y con 0 ó 1 miembros de heteroátomo que es -N=; y iii) un heterociclo no aromático de 5 ó 6 miembros con un carbono o nitrógeno como punto de unión, con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste

de O, S, y N, con 0 ó 1 dobles ligaduras, con 0 ó 1 miembros de carbono reemplazados por un carbonilo, y opcionalmente substituido con -alquilo de C₁₋₄, -OH, o halo, R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -OH, -O-alquilo de C₁₋₄, perhaloalquilo de C₁₋₄, o di-haloalquilo de C₁₋₄, amino-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, di-alquilo de C₁₋₄-amino-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄, y fenilo opcionalmente substituido; o dos R^d juntos pueden ser =O en donde al menos un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C₁₋₄, -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s)R^t, y -COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t; alternatively, un R^c se selecciona del grupo que consiste de -COO-alquilo de C₁₋₄, -COO-anilloA, -COOH, -CON(R^s)R^t, y -COO-alquilo de C₁₋₂-CON(R^s)R^t, alternatively, un R^c y un R^d pueden reunirse para formar una doble ligadura; y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

705
305

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD 2329 WO
I	Title of invention	SULFONAMIDE COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No	732-524-2169
II-9	Facsimile No	732-524-2808
II-10	e-mail	jharbou@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ALLISON, Brett,
III-1-5	Address	2741 Caminito Cedros Del Mar, California 92014 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

206
306

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	PHUONG, Victor, K.
III-2-5	Address	10249 Black Mountain Road, #Q4 San Diego, California 92126 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	PIPPEL, Marna, C. W.
III-3-5	Address	13106 Caminito Mar Villa Del Mar, California 92014 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	RABINOWITZ, Michael, H.
III-4-5	Address	8525 Celtic Court San Diego, California 92129 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	VENKATESAN, Hariharan
III-5-5	Address	17065 Bernardo Oaks Drive San Diego, California 92128 United States of America
III-5-6	State of nationality	IN
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

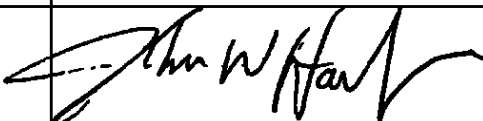
307
307

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No	732-524-2169
IV-1-4	Facsimile No	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	jharbou@ccorus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HARBOUR, John, W. (31,365)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	24 September 2004 (24.09.2004)
VI-1-2	Number	60/612,720
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VB-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

308
308

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	158	-
IX-3	Claims	26	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	190	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	John W. Harbour	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

309
309

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

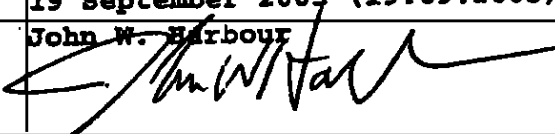
FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

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

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)	
0-8	Applicant's or agent's file reference	PRD 2329 WO	
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒	300
12-2-1	Search fee S	⇒	1920
12-2-2	International search to be carried out by	EP	
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1134	
12-4	Remaining sheets	160	
12-5	Additional amount (X)12		
12-6	Total additional amount I2	1920	
12-7	I1 + I2 = I	3054	
12-12	EASY Filing reduction R	-81	
12-13	Total International filing fee (I-R) I	⇒	2973
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1	
12-15	Fee per document (X)20		
12-16	Total priority document fee. P	⇒	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	5213
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account	
12-20	Deposit account instructions The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓	
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓	
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓	
12-21	Deposit account No	10-0750/PRD2329/PCT/JWH	
12-22	Date	19 September 2005 (19.09.2005)	
12-23	Name and signature	John W. Harbourn 	

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 April 2006 (06.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/036670 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 417/12 (2006 01) A61K 31/18 (2006 01)
C07D 419/12 (2006 01) A61K 31/445 (2006 01)
C07C 311/21 (2006.01) A61P 1/00 (2006 01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/033692

(22) International Filing Date:

19 September 2005 (19 09 2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/612,720 24 September 2004 (24 09 2004) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALLISON, Brett,
[US/US], 2741 Caminito Cedros, Del Mar, California
92014 (US) PHUONG, Victor, K. [US/US], 10249 Black
Mountain Road, #Q4, San Diego, California 92126 (US)
PIPPEL, Marna, C., W. [US/US], 13106 Caminito Mar
Villa, Del Mar, California 92014 (US) RABINOWITZ,
Michael, H. [US/US], 8525 Celtic Court, San Diego, Cali-
fornia 92129 (US) VENKATESAN, Hariharan [IN/US],
17065 Bernardo Oaks Drive, San Diego, California 92128
(US)

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al , Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jer-
sey 08933 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated for every
kind of national protection available): AE, AG, AI., AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: SULFONAMIDE COMPOUNDS

(57) Abstract: Certain sulfonamide compounds are dual CCK1/CCK2 inhibitors useful in the treatment of CCK1/CCK2 mediated
diseases

WO 2006/036670 A1

312
312

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D417/12 C07D419/12 C07C311/21 A61K31/18 A61K31/445 A61P1/00		
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) C07D C07C A61K A61P		
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, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data		
C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DE 33 30 403 A1 (MAY AND BAKER LTD) 1 March 1984 (1984-03-01) page 9, 2nd paragraph; page 12, 6th compound; claims	1,3,9, 11,18, 20,22, 24,30
A	EP 0 508 796 A (MERCK & CO. INC; MERCK & CO., INC) 14 October 1992 (1992-10-14) page 2, line 3 - page 2, line 4; claims; examples 1-37	1-33
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents * *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 February 2006		Date of mailing of the international search report 28/02/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P B 581 8 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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
☒
Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely

Although claims 31–33 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

1.
☐
As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
2.
☐
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.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3330403	A1	01-03-1984	AT 301083 A 15-11-1985
			AU 1818083 A 01-03-1984
			BE 897580 A1 23-02-1984
			CA 1195993 A1 29-10-1985
			CS 8306124 A2 13-06-1985
			DK 386783 A 25-02-1984
			ES 8502691 A1 16-04-1985
			ES 8505935 A1 16-10-1985
			FI 832989 A 25-02-1984
			FR 2532310 A1 02-03-1984
			GB 2126225 A 21-03-1984
			GR 78673 A1 27-09-1984
			IT 1169775 B 03-06-1987
			JP 59055873 A 31-03-1984
			LU 84974 A1 23-03-1984
			NL 8302947 A 16-03-1984
			NO 833024 A 24-02-1984
			PT 77219 A 01-09-1983
			SE 8304545 A 25-02-1984
			US 4507315 A 26-03-1985
			ZA 8306191 A 25-04-1984
EP 0508796	A	14-10-1992	AT 168103 T 15-07-1998
			AU 662322 B2 31-08-1995
			AU 1479892 A 19-11-1992
			CA 2066083 A1 11-10-1992
			CY 2102 A 05-04-2002
			DE 69226119 D1 13-08-1998
			DE 69226119 T2 11-02-1999
			DK 508796 T3 26-10-1998
			ES 2117654 T3 16-08-1998
			FI 921576 A 11-10-1992
			GR 3027672 T3 30-11-1998
			HK 1011016 A1 19-05-2000
			IE 921138 A1 21-10-1992
			IL 101514 A 31-01-1996
			JP 3012086 B2 21-02-2000
			JP 6087838 A 29-03-1994
			LV 12314 A 20-07-1999
			NO 921409 A 12-10-1992

214
314

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/12 C07D419/12 C07C311/21 A61K31/18 A61K31/445
A61P1/00

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)

C07D C07C A61K A61P

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, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DE 33 30 403 A1 (MAY AND BAKER LTD) 1 March 1984 (1984-03-01) page 9, 2nd paragraph; page 12, 6th compound; claims	1,3,9, 11,18, 20,22, 24,30
A	EP 0 508 796 A (MERCK & CO. INC; MERCK & CO., INC) 14 October 1992 (1992-10-14) page 2, line 3 - page 2, line 4; claims; examples 1-37	1-33



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 February 2006

Date of mailing of the international search report

28/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/033692

314
316

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 ☒ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely

Although claims 31-33 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 8.4(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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ 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

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3330403	A1	01-03-1984	AT 301083 A 15-11-1985
			AU 1818083 A 01-03-1984
			BE 897580 A1 23-02-1984
			CA 1195993 A1 29-10-1985
			CS 8306124 A2 13-06-1985
			DK 386783 A 25-02-1984
			ES 8502691 A1 16-04-1985
			ES 8505935 A1 16-10-1985
			FI 832989 A 25-02-1984
			FR 2532310 A1 02-03-1984
			GB 2126225 A 21-03-1984
			GR 78673 A1 27-09-1984
			IT 1169775 B 03-06-1987
			JP 59055873 A 31-03-1984
			LU 84974 A1 23-03-1984
			NL 8302947 A 16-03-1984
			NO 833024 A 24-02-1984
			PT 77219 A 01-09-1983
			SE 8304545 A 25-02-1984
			US 4507315 A 26-03-1985
			ZA 8306191 A 25-04-1984
EP 0508796	A	14-10-1992	AT 168103 T 15-07-1998
			AU 662322 B2 31-08-1995
			AU 1479892 A 19-11-1992
			CA 2066083 A1 11-10-1992
			CY 2102 A 05-04-2002
			DE 69226119 D1 13-08-1998
			DE 69226119 T2 11-02-1999
			DK 508796 T3 26-10-1998
			ES 2117654 T3 16-08-1998
			FI 921576 A 11-10-1992
			GR 3027672 T3 30-11-1998
			HK 1011016 A1 19-05-2000
			IE 921138 A1 21-10-1992
			IL 101514 A 31-01-1996
			JP 3012086 B2 21-02-2000
			JP 6087838 A 29-03-1994
			LV 12314 A 20-07-1999
			NO 921409 A 12-10-1992

Retiro folios 318 y 319
Tayutur

317
317

318

Expediente No		07- 40 895	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES	x 7	
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:

viene en un sobre [oficio]

319 320

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No 07-040843-00000-0000

Fecha 2007-04-24 16 01 28 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 319

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha _____

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