

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 170**

51 Int. Cl.:  
**C07D 209/12** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05732623 .3**  
96 Fecha de presentación: **01.04.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1771413**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE BENZOFURANO COMOMODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES DE ANDRÓGENOS (MSRA).**

30 Prioridad:  
**03.05.2004 US 567489 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.12.2011**

73 Titular/es:  
**JANSSEN PHARMACEUTICA NV  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:  
**LANTER, James C.;  
SUI, Zhihua;  
FIORDELISO, James J.;  
JIANG, Weiqin y  
ZHANG, Xuqing**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 170 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de benzofurano como moduladores selectivos de receptores de andrógenos (MSRA)

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos y afecciones modulados por los receptores de andrógenos. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia y como anticonceptivo masculino, y/o como potenciador de la función masculina.

Los andrógenos son las hormonas esteroideas anabólicas de animales, que controlan la masa muscular y esquelética, la maduración del sistema reproductor, el desarrollo de características sexuales secundarias y el mantenimiento de la androfertilidad. En las mujeres, la testosterona se convierte en estrógeno en la mayoría de los tejidos diana, pero en sí los andrógenos pueden desempeñar una función en la fisiología normal de la mujer, por ejemplo, en el cerebro. El andrógeno principal encontrado en suero es la testosterona y esta es el compuesto eficaz en tejidos tales como testículos y pituitaria. En la próstata y en la piel, la testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por la acción de la  $5\alpha$ -reductasa. La DHT es un andrógeno más potente que la testosterona porque se une más fuertemente a los receptores de andrógenos.

Al igual que todas las hormonas esteroideas, los andrógenos se unen a un receptor específico dentro de las células de tejidos diana, en este caso el receptor de andrógenos. Este es un miembro de la familia de factores de transcripción de receptores nucleares. La unión de andrógenos al receptor lo activa y hace que este se una a sitios de unión del ADN adyacentes a genes diana. A partir de ahí interacciona con proteínas coactivadoras y factores de transcripción básicos para regular la expresión del gen. Por tanto, mediante su receptor, los andrógenos producen cambios en la expresión de genes en las células. Estos cambios finalmente tienen consecuencias sobre el rendimiento metabólico, la diferenciación o proliferación de las células que son visibles en la fisiología del tejido diana.

Aunque durante algún tiempo, desde el punto de vista clínico, se han usado moduladores de la función de receptores de andrógenos tanto los compuestos esteroideos (Basaria, S., Wahlstrom, J. T., Dobs, A. S., J. Clin Endocrinol Metab (2001), 86, págs. 5108-5117; Shahidi, N. T., Clin Therapeutics, (2001), 23, págs. 1355-1390) como los no esteroideos (Newling, D. W., Br. J. Urol., 1996, 77 (6), páginas 776-784) poseen inconvenientes significativos relacionados con sus parámetros farmacológicos, incluyendo ginecomastia, mastalgia y hepatotoxicidad. Además, en pacientes que reciben terapia de anticoagulación usando coumarinas se han observado interacciones fármaco-fármaco.

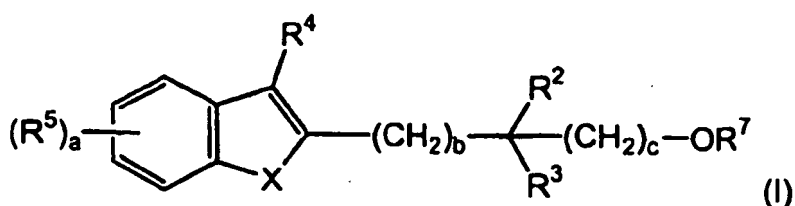
En Morris, J. J., Hughes, L. R., Glen, A. T., Taylor, P.J., J. Med. Chem. (1991), 31, págs. 447-455, se describe el diseño de una serie de antiandrógenos de anilida. Sin embargo, pacientes con sensibilidad a anilina podrían verse comprometidos por los metabolitos de antiandrógenos no esteroideos.

Los agonistas y antagonistas no esteroideos del receptor de andrógenos son útiles en el tratamiento de diversos trastornos y enfermedades. Más particularmente, en el tratamiento del cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo en mujeres, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama y acné, podrían emplearse agonistas del receptor de andrógenos. Los antagonistas del receptor de andrógenos podrían emplearse en anticoncepción masculina, potenciación de la función masculina, así como el tratamiento del cáncer, SIDA, caquexia y otros trastornos.

Sin embargo, existe una necesidad de antagonistas no esteroideos, de molécula pequeña, del receptor de andrógenos. A continuación se describe una nueva serie de derivados de indol como moduladores del receptor de andrógenos.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



X es O

$R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y ciano; en el que el alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con -Si(alquilo inferior)<sub>a</sub>;

a es un número entero de 0 a 4;

R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -C(O)-(alquilo inferior), -C(O)-(alcoxi inferior), -C(O)-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior), -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior), -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior sustituido con halógeno) y arilo;

en la que cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo inferior;

en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-R<sup>6</sup>;

en la que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -S(O)<sub>0-2</sub>-, -O- y -O-C(O)-;

en la que cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alqueno inferior, arilo, aralquilo, bifenilo, cicloalquilo, cicloalquil-(alquilo inferior), heteroarilo y heteroaril-(alquilo inferior);

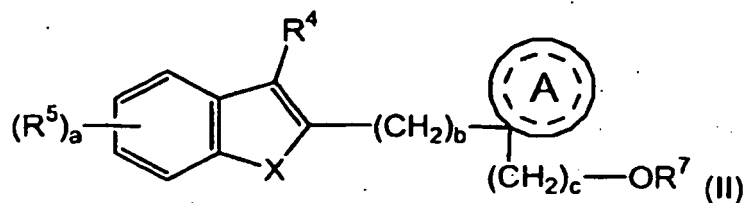
en la que el grupo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, tanto solo, como formando parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior) y -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>;

con la condición de que cuando Z sea O entonces R<sup>6</sup> sea distinto de alqueno inferior;

con la condición adicional de que cuando R<sup>4</sup> sea hidrógeno, b sea 0, c sea 0, R<sup>7</sup> sea hidrógeno y R<sup>2</sup> sea hidrógeno, entonces R<sup>3</sup> sea distinto de CH<sub>2</sub>-O-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo y carboxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (II)



en la que

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior fluorado, -SO<sub>2</sub>-(alquilo inferior), -SO<sub>2</sub>-fenilo, -SO<sub>2</sub>-tolilo, -(CH<sub>2</sub>)-(alquilo inferior fluorado), -(alquilo inferior)-CN, -(alquilo inferior)-C(O)-O-(alquilo inferior), -(alquilo inferior)-O-(alquilo inferior) y -(alquilo inferior)-S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior);

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y ciano; en el que el alquilo inferior, alqueno inferior o alqueno inferior está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

a es un número entero de 0 a 4;

R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -C(O)-(alquilo inferior), -C(O)-(alcoxi inferior), -C(O)-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior), -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior), -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior sustituido con halógeno) y arilo;

en la que cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo inferior;

en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;



es una estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado de cuatro a siete miembros (es decir, no es un anillo aromático), que contiene de uno a dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S; en la que la estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado de cuatro a siete miembros está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado entre  $-(L^1)_m-R^8$ ;

5 en la que  $L^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-(CH_2)_{1-4}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-(CH_2)_{1-4}$ ,  $-C(O)O-$  y  $-C(O)O-(CH_2)_{1-4}$ ;

en la que  $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo; en el que arilo o heteroarilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que

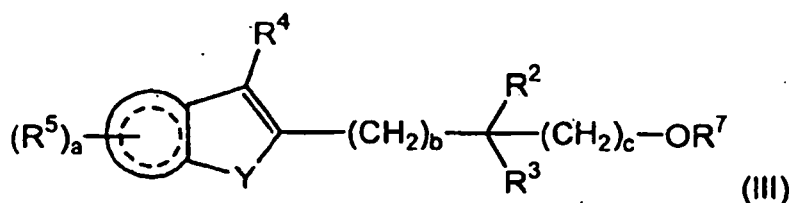
10 consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino,  $-S(O)_{0-2}$ -(alquilo inferior) y  $-SO_2-N(R^A)_2$ ;

con la condición de que cuando X sea NH o  $N(CH_3)$ ,  $R^4$  sea hidrógeno, b sea 0, c sea 0,  $R^7$  sea hidrógeno o metilo y a sea 0 ( $R^5$  está ausente), entonces



15 sea distinto de piperidinilo, en el que el piperidinilo está opcionalmente sustituido con alquilo inferior o aralquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (III)



en la que



20 es una estructura de anillo heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; Y es  $NR^1$ ;

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior fluorado,  $-SO_2$ -(alquilo inferior);  $-SO_2$ -fenilo,  $-SO_2$ -tolilo,  $-(CH_2)$ -(alquilo inferior fluorado),  $-(alquilo inferior)-CN$ ,  $-(alquilo inferior)-C(O)-O$ -(alquilo inferior),  $-(alquilo inferior)-O$ -(alquilo inferior) y  $-(alquilo inferior)-S(O)_{0-2}$ -(alquilo inferior);

25  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y ciano; en el que el alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con  $-Si$ -(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

a es un número entero de 0 a 4;

30  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino,  $-C(O)$ -(alquilo inferior),  $-C(O)$ -(alcoxi inferior),  $-C(O)-N(R^A)_2$ ,  $-S(O)_{0-2}$ -(alquilo inferior),  $-SO_2-N(R^A)_2$ ,  $-N(R^A)-C(O)$ -(alquilo inferior),  $-N(R^A)-C(O)$ -(alquilo inferior sustituido con halógeno) y arilo;

en la que cada  $R^A$  se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo inferior;

35 en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno; ciano, nitro, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;

40  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y  $-Si$ -(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

$R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y  $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ ;

$R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y  $-(CH_2)_{1-4}-Z-R^6$ ;

en el que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -S(O)<sub>0-2</sub>-, -O-, -O-C(O)-, -NH- y -N(alquilo inferior)-; en el que cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior alquilo inferior sustituido con halógeno, arilo, aralquilo, bifenilo, cicloalquilo, cicloalquil-(alquilo inferior), heteroarilo y heteroaril-(alquilo inferior);

5 en la que el grupo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, tanto solo, como formando parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior) y -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

10 con la condición de que cuando Z sea O, NH o N(alquilo inferior) entonces R<sup>6</sup> sea distinto de alqueno inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención ilustra una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica fabricada mezclando cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención ilustra un proceso para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

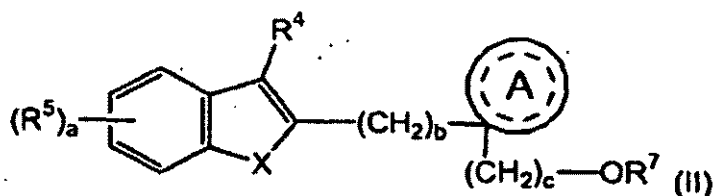
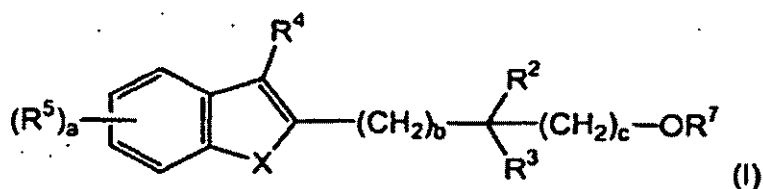
Los ejemplos de la invención son procedimientos para tratar trastornos y afecciones, en un sujeto que lo necesita, modulados por el receptor de andrógenos, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención.

20 Un ejemplo de la invención es un procedimiento para el tratamiento de un trastorno modulado por receptores de andrógenos seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo o para anticoncepción masculina, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento.

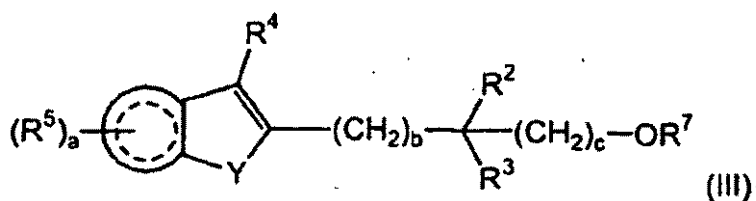
25 Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento, en un sujeto que lo necesite, de: (a) carcinoma de próstata, (b) hiperplasia prostática benigna, (c) hirsutismo, (d) alopecia, (e) anorexia nerviosa, (f) cáncer de mama, (g) acné, (h) SIDA, (i) caquexia, (j) para anticoncepción masculina, o para la potenciación de la función masculina.

### Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I). Y compuestos de fórmula (II) y compuestos de fórmula (III) también se describen en el presente documento



y



en las que



5 a, b, c, X, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son como se definen en el presente documento, útiles como moduladores selectivos del receptor andrógeno para el tratamiento de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, como un anticonceptivo masculino y/o como un potenciados de la función masculina.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

X es O

10 R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y ciano; en el que el alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

a es un número entero de 0 a 4;

15 R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -C(O)-(alquilo inferior), -C(O)-(alcoxi inferior), -C(O)-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior), -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior), -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior sustituido con halógeno) y arilo;

en la que cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo inferior;

20 en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

25 R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-R<sup>6</sup>;  
R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-R<sup>6</sup>; en el que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -S(O)<sub>0-2</sub>-, -O- y -O-C(O)-; en el que cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alqueno inferior, arilo, aralquilo, bifenilo, cicloalquilo, cicloalquil-(alquilo inferior), heteroarilo y heteroaril-(alquilo inferior);

30 en la que el grupo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, tanto solo, como formando parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior) y -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>; con la condición de que cuando Z sea O entonces R<sup>6</sup> sea distinto de alqueno inferior;

35 con la condición adicional de que cuando R<sup>4</sup> sea hidrógeno, b sea 0, c sea 0, R<sup>7</sup> sea hidrógeno y R<sup>2</sup> sea hidrógeno, entonces R<sup>3</sup> sea distinto de CH<sub>2</sub>-O-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo y carboxilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (II) en la que

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR<sup>1</sup>;

45 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior fluorado, -SO<sub>2</sub>-(alquilo inferior), -(CH<sub>2</sub>)-(alquilo inferior fluorado), -(alquilo inferior)-CN, -(alquilo inferior)-C(O)-O-(alquilo inferior), -(alquilo inferior)-O-(alquilo inferior) y -(alquilo inferior)-S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior);

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y ciano; en el que el alquilo inferior; alqueno inferior o alquino inferior está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

a es un número entero de 0 a 4;

50 R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -C(O)-(alquilo inferior), -C(O)-(alcoxi inferior), -C(O)-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior), -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior), -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior sustituido con halógeno) y arilo;

en la que cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo inferior;

55 en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;



5 es una estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado de cuatro a siete miembros, que contiene de uno a dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S;

en la que la estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado de cuatro a siete miembros está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado entre -(L<sup>1</sup>)<sub>0-1</sub>-R<sup>8</sup>;

10 en el que L<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -C(O)-, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -C(O)O- y -C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>;

en el que R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo; en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que

consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior) y -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo.

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (III) en la que



es una estructura de anillo heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno;

Y es NR<sup>1</sup>;

20 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior fluorado, -SO<sub>2</sub>-(alquilo inferior), -(CH<sub>2</sub>)-(alquilo inferior fluorado), -(alquilo inferior)-CN, -(alquilo inferior)-C(O)-O-(alquilo inferior), -(alquilo inferior)-O-(alquilo inferior) y -(alquilo inferior)-S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior);

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y ciano; en el que el alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior está opcionalmente sustituido en

25 los átomos de carbono terminales con -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

a es un número entero de 0 a 4;

R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -C(O)-(alquilo inferior), -C(O)-(alcoxi inferior), -C(O)-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior), -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior), -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior sustituido con halógeno) y arilo;

30 en el que cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo inferior;

en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

35 b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-R<sup>6</sup>;

40 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-R<sup>6</sup>;

en el que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -S(O)<sub>0-2</sub>-, -O-, -O-C(O)-, -NH- y -N(alquilo inferior)-;

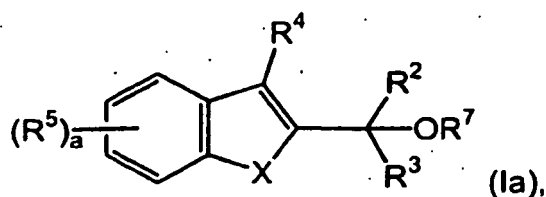
45 en el que cada -R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, arilo, aralquilo, bifenilo, cicloalquilo, cicloalquil-(alquilo inferior), heteroarilo y heteroaril-(alquilo inferior);

en el que el grupo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, solo o como parte de un sustituyente, esta opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi,

50 alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior) y -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización de la presente invención está un compuesto de fórmula (Ia)



es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que b y c son 0. También se describe en el presente documento

un compuesto de fórmula (Ia) en la que R<sup>2</sup> es distinto de -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-R<sup>6</sup>. En otra realización de la presente invención está un compuesto de fórmula (Ia) en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-R<sup>6</sup>.

5 En una realización de la presente invención, es un compuesto de fórmula (Ia), en la que R<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>6</sup>. También se describe en el presente documento un compuesto de la fórmula (Ia), en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NH-R<sup>6</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-N(alquilo inferior)-R<sup>6</sup>. En otra realización de la presente invención está un compuesto de fórmula (Ia), en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-O-R<sup>6</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-O-C(O)-R<sup>6</sup>. También se describen en el presente documento compuestos en los que

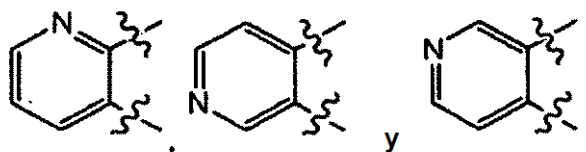
10



es piridilo. También se describen en el presente documento compuestos en los que



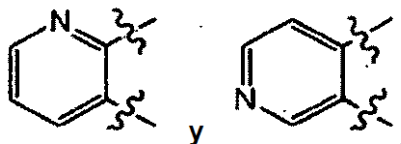
se selecciona entre el grupo que consiste en



15 Preferentemente,



se selecciona entre el grupo que consiste en



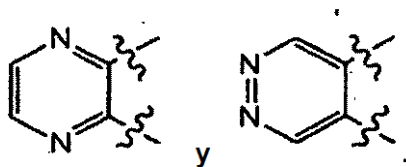
También se describen en el presente documento compuestos en los que



20

se selecciona entre el grupo que consiste en





También se describe en el presente documento un compuesto de la fórmula (III), en la que R<sup>3</sup> es  $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_{0-2}-R^6$ . También se describe en el presente documento un compuesto de la fórmula (III) en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre  $-(CH_2)_{1-4}-NH-R^6$  o  $-(CH_2)_{1-4}-N(\text{alquilo inferior})-R^6$ . También se describe en el presente documento un compuesto de la fórmula (III), en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre  $-(CH_2)_{1-4}-O-R^6$  o  $-(CH_2)_{1-4}-O-C(O)-R^6$ .

También se describen en el presente documento compuestos en los que



es una estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado de cuatro a siete miembros, que contiene de uno a dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S; en la que la estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado de cuatro a siete miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre  $-(L^1)_{0-1}-R^8$ .

También se describen en el presente documento compuestos en los que L<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en  $-(CH_2)_{1-4}$ -,  $-C(O)-$  y  $-C(O)-(CH_2)_{1-4}$ -.

También se describen en el presente documento compuestos en los que R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo; en el que el arilo o heteroarilo esta opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino,  $-S(O)_{0-2}(\text{alquilo inferior})$  y  $-SO_2-N(R^A)_2$ .

También se describen en el presente documento compuestos en los que



se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidro-tienilo, tetrahidro-tiopiraniolo y piperidinilo.

También se describen en el presente documento compuestos en los que



es piperidinilo, en el que el piperidinilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre arilo, aril-carbonilo, aralquilo o aralquil-carbonilo, y en el que el sustituyentes arilo o aralquilo en el piperidinilo está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos, más preferentemente un sustituyentes seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo inferior-sulfonilo.

También se describen en el presente documento compuestos en los que



es piperidinilo, en el que el piperidinilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre bencilo, fluoro-bencilo, cloro-bencilo, dicloro-bencilo, metilbencilo, metoxi-bencilo, trifluorometil-bencilo, t-butil-bencilo, metilsulfonilbencilo, benciloxi-carbonilo o clorofenil-carbonilo.

En una realización de la presente invención, a es un número entero de 0 a 3. Preferentemente, a es un número entero de 0 a 2. Más preferentemente, a es un número entero de 1 a 2.

En una realización de la presente invención, b es 0 y c es 1. En otra realización de la presente invención b es 1 y c es 0. En otra realización más de la presente invención b es 0 y c es 0.

5 También se describen en el presente documento compuestos en los que X es O o NR<sup>1</sup>. Preferentemente, X es NR<sup>1</sup>.

También se describen en el presente documento compuestos en los que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior fluorado, -(alquilo inferior)-CN, (alquilo inferior)-O-(alquilo inferior), (alquilo inferior)-S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior), -SO<sub>2</sub>-(alquilo inferior) -SO<sub>2</sub>-fenilo y -SO<sub>2</sub>-tolilo.

10 También se describen en el presente documento compuestos en los que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior fluorado, -(alquilo inferior)-CN, (alquilo inferior)-O-(alquilo inferior), (alquilo inferior)-S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior) y -SO<sub>2</sub>-(alquilo inferior).

15 También se describen en el presente documento compuestos en los que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior fluorado, alquilo inferior-sulfonilo, alcoxi inferior-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior y alquilo inferior-tio-alquilo inferior. Preferentemente, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metil-sulfonilo, metoxi-metilo, ciano-metilo y metil-tio-metilo.

También se describen en el presente documento compuestos en los que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y -(CH<sub>2</sub>)-Z-R<sup>6</sup>, en los que Z se selecciona entre el grupo que consiste en -S(O)<sub>0-2</sub>, preferentemente Z es -S-. Preferentemente, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo y -CH<sub>2</sub>-S-etilo.

20 También se describen en el presente documento compuestos en los que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior. Preferentemente, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo. Más preferentemente, R<sup>2</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y trifluorometilo.

25 En una realización de la presente invención, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-Z-R<sup>6</sup>.

En otra realización de la presente invención, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, clorometilo, trifluorometilo, -CH<sub>2</sub>-O-(4-cianofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-(3-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-(3-trifluorometil-4-cianofenilo), -S-metilo, -S-isopropilo, -S-ciclohexilo, -S-fenilo, -S-(4-clorofenilo), -S-(4-fluorofenilo), -S-(3,4-diclorofenilo), -S-(4-aminofenilo), -SO<sub>2</sub>-(4-clorofenilo), -SO<sub>2</sub>-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>-S-etilo, -CH<sub>2</sub>-S-butilo, -CH<sub>2</sub>-S-propilo, -CH<sub>2</sub>-S-isopropilo, -CH<sub>2</sub>-S-isobutilo, -CH<sub>2</sub>-S-alilo, -CH<sub>2</sub>-S-fenilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-carboxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-aminofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-dimetilamino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-S-bencilo, -CH<sub>2</sub>-S-ciclopentilo, -CH<sub>2</sub>-S-ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-tienil-metilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-furil-metilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-piridil-metilo), -CH<sub>2</sub>-SO-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO-fenilo, -CH<sub>2</sub>-SO-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-SO-bencilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-propilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-aminofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-dimetilamino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO-metilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metoxi-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-trifluorometil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-t-butil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-fenilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3,4-dicloro-fenil)-, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2,6-dicloro-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-dimetil-amino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-bifenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-piridilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-piridil) y -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(5-cloro-6-benzotienilo).

En otra realización de la presente invención, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, clorometilo, trifluorometilo; -S-metilo, -S-isopropilo, -S-ciclohexilo, -S-fenilo, -S-(4-clorofenilo), -S-(4-fluorofenilo), -S-(3,4-diclorofenilo), -S-(4-aminofenilo), -SO<sub>2</sub>-(4-clorofenilo), -SO<sub>2</sub>-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>-S-etilo, -CH<sub>2</sub>-S-butilo, -CH<sub>2</sub>-S-propilo, -CH<sub>2</sub>-S-isopropilo, -CH<sub>2</sub>-S-isobutilo, -CH<sub>2</sub>-S-alilo, -CH<sub>2</sub>-S-fenilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-carboxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-aminofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-dimetilamino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-S-bencilo, -CH<sub>2</sub>-S-ciclopentilo, -CH<sub>2</sub>-S-ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-tienil-metilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-furil-metilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-piridil-metilo), -CH<sub>2</sub>-SO-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO-fenilo, -CH<sub>2</sub>-SO-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-SO-bencilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-propilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-aminofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-dimetilamino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO-metilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metoxi-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-trifluoro-metil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-t-butil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-fenilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3,4-dicloro-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2,6-dicloro-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-dimetil-amino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-bifenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-piridilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-piridil) y -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(5-cloro-6-benzotienilo).

En otra realización de la presente invención,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CH_2-S(O)_{0-2}-R^6$ , en el que  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo y heteroaril-(alquilo inferior); en el que el grupo arilo o heteroarilo, tanto solo, como formando parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente, uno a tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino,  $-S(O)_{0-2}$ -(alquilo inferior) y  $-SO_2-N(R^A)_2$ ; y en el que cada  $R^A$  se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo inferior. Preferentemente,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CH_2-S(O)_{0-2}$ -(alquilo inferior), más preferentemente,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CH_2-S$ -(alquilo inferior) y  $-CH_2-SO_2$ -(alquilo inferior).

En una realización de la presente invención, Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-S(O)_{0-2}$ -,  $-O$ - y  $-O-C(O)$ -. En otra realización de la presente invención Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-S(O)_{0-2}$ - y  $-O-C(O)$ -. En otra realización de la presente invención Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-S$ -,  $-SO$ - y  $-SO_2$ -, preferentemente Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-S$ - y  $-SO_2$ -. También se describen en el presente documento, compuestos en los que Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-NH$ - y  $-N$ -(alquilo inferior)-. En otra realización de la presente invención Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-O$ - y  $-O-C(O)$ -, preferentemente Z es  $-O-C(O)$ -.

En una realización de la presente invención,  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alqueno inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo y heteroaril-(alquilo inferior)-; en el que el arilo o heteroarilo, tanto solo o como parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior o  $-S(O)_{0-2}$ -(alquilo inferior).

En otra realización de la presente invención,  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y -(alquilo inferior)-heteroarilo; en el que el arilo o heteroarilo, tanto solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, amino, (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo o fenilo.

Preferentemente,  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, alilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-carboxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-aminofenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 2,2,2-trifluoroetilo, bencilo, 2-tienil-metilo, 2-furilmetilo, 2-piridil-metilo, 4-bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 5-cloro-6-benzotienilo.

En una realización de la presente invención,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y ciano; en el que el alquilo inferior, el alqueno inferior o el alquino inferior está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con  $-Si$ -(alquilo inferior)<sub>3</sub>. En otra realización de la presente invención,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, ciano y  $-CC-Si(CH_3)_3$ . Preferentemente,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, yodo, bromo, metilo, etilo,  $-CH=CH_2$ ,  $-CCH$ , ciano y  $-CC-Si(CH_3)_3$ .

En una realización de la presente invención,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino,  $-C(O)$ -(alquilo inferior),  $-C(O)$ -(alcoxi inferior),  $-NH-C(O)$ -(alquilo inferior),  $-NH-C(O)$ -(trifluorometil) y fenilo; en el que el fenil- está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente, uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, trifluorometoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino.

En otra realización de la presente invención  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, carboxi, alquilo inferior-carbonilo, alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior halogenado, preferentemente alquilo inferior fluorado,  $-NHC(O)-CF_3$ , fenilo y fenilo sustituido con un halógeno. Preferentemente,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, ciano, nitro, amino, trifluorometilo,  $-NHC(O)-CF_3$ , metoxi-carbonilo y cloro-fenilo.

En otra realización de la presente invención,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometil ciano, nitro, amino,  $-NH-C(O)-CF_3$ ,  $-C(O)$ -alcoxi inferior y fenilo sustituido con halógeno. Preferentemente,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo, flúor, yodo, metilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, amino,  $-NH-C(O)-CF_3$ , metoxi-carbonilo y 3-clorofenilo.

En una realización de la presente invención,  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y  $-Si$ -(alquilo inferior)<sub>3</sub>. En otra realización preferida de la presente invención,  $R^7$  se selecciona entre el grupo

que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y Si(metil)<sub>3</sub>. Preferentemente, R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y trimetil-sililo.

En una realización de la presente invención, R<sup>2</sup> es distinto de metilo y R<sup>3</sup> es distinto de metilo. Preferentemente, R<sup>2</sup> es distinto de alquilo inferior y R<sup>3</sup> es distinto de alquilo inferior.

5 En una realización de la presente invención, X es O. También se describen en el presente documento compuestos en los que X es NR<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; (alquilo inferior)-sulfonilo (preferentemente, metilsulfonilo), fenilsulfonilo, toilsulfonilo (preferentemente p-tolilsulfonilo), alquilo inferior (preferentemente, metilo o etilo), -CH<sub>2</sub>-(alquilo inferior fluorado) (preferentemente, 2,2,2-trifluoroetilo), ciano-(alquilo inferior) (preferentemente, ciano-metilo), (alquilo inferior)-O-(alquilo inferior) (preferentemente, metoxi-metilo) y  
10 (alquilo inferior)-S-(alquilo inferior) (preferentemente, metil-tio-metilo).

En otra realización de la presente invención X es O. También se describen en el presente documento compuestos en los que X es NR<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, (alquilo inferior)-sulfonilo (preferentemente, metilsulfonilo), alquilo inferior (preferentemente, metilo o etilo), -CH<sub>2</sub>-(alquilo inferior fluorado) (preferentemente, 2,2,2-trifluoroetilo), ciano-(alquilo inferior) (preferentemente, ciano-metilo), (alquilo inferior)-O-  
15 (alquilo inferior) (preferentemente, metoxi-metil) y (alquilo inferior)-S-(alquilo inferior) (preferentemente, metil-tio-metilo).

En una realización de la presente invención, R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior (preferentemente metilo). En otra realización de la presente invención cada uno de b y c es O.

20 En una realización de la presente invención, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno (preferentemente, cloro, bromo o yodo), ciano, alquilo inferior (preferentemente, metilo o etilo), alqueno inferior (preferentemente, -CH=CH<sub>2</sub>), alquino inferior (preferentemente, -CCH) y -CC-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. En otra realización de la presente invención, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, preferentemente, R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo.

25 En una realización de la presente invención, a es un número entero de 0 a 3, preferentemente de 1 a 3 y R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno (preferentemente, cloro, bromo o flúor), nitro, amino, ciano, (alcoxi inferior)-carbonilo (preferentemente, metoxi-carbonilo), trifluorometilo, -NHC(O)-CF<sub>3</sub> y fenilo sustituido con halógeno (preferentemente, clorofenilo).

También se describen en el presente documento compuestos en los que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, trifluorometilo y -(CH<sub>2</sub>)-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>6</sup>, en el que R<sup>6</sup> se selecciona entre alquilo inferior (preferentemente; metilo o -etilo). Preferentemente, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior. Preferentemente, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo. Más preferentemente, R<sup>2</sup> es metilo. También se describen en el presente documento compuestos en los que R<sup>2</sup> se  
30 selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y trifluorometilo.

35 En una realización de la presente invención, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-Z-R<sup>6</sup>; en el que Z se selecciona entre -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- y -O-C(O)-; y en el que R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y -(alquilo inferior)-heteroarilo; en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo,  
40 carboxi, nitro, amino, (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo o fenilo.

En otra realización de la presente invención, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior (preferentemente, metilo), alquilo inferior sustituido con halógeno (preferentemente, clorometilo o trifluorometilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>6</sup> y -(CH<sub>2</sub>)-OC(O)-R<sup>6</sup>; en el que R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior (preferentemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo), alquilo sustituido con halógeno (preferentemente, 2,2,2-  
45 trifluoroetilo), alqueno inferior, alquino inferior, fenilo (opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, trifluorometilo, nitro, amino, (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo, heteroarilo), aralquilo (preferentemente, bencilo), cicloalquilo (preferentemente, ciclopropilo o ciclohexilo) y heteroarilo (preferentemente, tienilo, furilo o piridilo) (en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo inferior).

50 En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, clorometilo, trifluorometilo; -CH<sub>2</sub>-O-(3-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-(4-cianofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-(3-trifluorometil-4-ciano-fenilo), -S-metilo, -S-isopropilo, -S-ciclohexilo, S-fenilo, -S-(4-clorofenilo), -S-(4-fluorofenilo), -S-(3,4-diclorofenilo), -S-(4-aminofenilo), -SO<sub>2</sub>-(4-clorofenilo), -SO<sub>2</sub>-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>-S-etilo, -CH<sub>2</sub>-S-butilo, -CH<sub>2</sub>-S-propilo, -CH<sub>2</sub>-S-isopropilo, -CH<sub>2</sub>-S-isobutilo, -CH<sub>2</sub>-S-  
55 alilo, -CH<sub>2</sub>-S-fenilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-carboxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-aminofenil), -CH<sub>2</sub>-S-(4-dimetilamino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-S-bencilo, -CH<sub>2</sub>-S-ciclopropilo, -

- CH<sub>2</sub>-S-ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-tienil-metilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-furilmetilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-piridilmetilo), -CH<sub>2</sub>-SO-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO-fenilo, -CH<sub>2</sub>-SO-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-SO-bencilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-propilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-aminofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-dimetilamino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO-metilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metoxi-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-trifluoro-metil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-t-butil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-fenilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3,4-dicloro-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2,6-dicloro-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-dimetil-amino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-bifenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-piridilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-piridilo) y -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(5-cloro-6-benzotienilo).
- 10 Preferentemente, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, clorometilo, trifluorometilo, -S-metilo, -S-isopropilo, -S-ciclohexilo, S-fenilo, -S-(4-clorofenilo), -S-(4-fluorofenilo), -S-(3,4-diclorofenilo), -S-(4-aminofenilo), -SO<sub>2</sub>-(4-clorofenilo), -SO<sub>2</sub>-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>-S-etilo, -CH<sub>2</sub>-S-butilo, -CH<sub>2</sub>-S-propilo, -CH<sub>2</sub>-S-isopropilo, -CH<sub>2</sub>-S-isobutilo, -CH<sub>2</sub>-S-alilo, -CH<sub>2</sub>-S-fenilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-carboxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-aminofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-dimetilamino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-S-bencilo, -CH<sub>2</sub>-S-ciclopentilo, -CH<sub>2</sub>-S-ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-tienil-metilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-furil-metilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-piridilmetilo), -CH<sub>2</sub>-SO-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO-fenilo, -CH<sub>2</sub>-SO-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-SO-bencilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-propilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-aminofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-dimetilaminofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(2,2,2-trifluoroetilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO-metilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metoxi-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-trifluoro-metil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-t-butil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-fenilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3,4-dicloro-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2,6-dicloro-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-dimetil-amino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-bifenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-piridilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-piridil) y -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(5-cloro-6-benzotienilo).

En una realización de la presente invención, a es 2 y R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno (preferentemente, cloro), nitro, ciano y trifluorometilo. En otra realización de la presente invención cada uno de b y c es 0. En otra realización de la presente invención R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otra realización de la presente invención R<sup>7</sup> es hidrógeno. También se describen en el presente documento compuestos en los que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo inferior-sulfonilo (preferentemente, metil-sulfonilo).

También se describen en el presente documento compuestos en los que



es una estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado de cinco a seis miembros que contiene de uno a dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N; en el que el anillo saturado o parcialmente insaturado de cinco a seis miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre aralquilo (en el que el aralquilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior y trifluorometilo), arilo (en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior y trifluorometil) y aralquilo-carbonilo.

40 Preferentemente,



se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrotien-3-ilo, (S)-tetrahidro-tien-3-ilo, (R)-tetrahidro-tien-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 4-(1-benciloxi-carbonil-piperidinil), 4-(1-bencil-piperidinil), 4-piperidinilo, 4-(1-(4-clorofenil)-carbonil-piperidinilo), 4-(1-(4-trifluorometil-bencil)-piperidinilo), 4-(1-(4-metil-bencil)-piperidinilo), 4-(1-(4-fluoro-bencil)-piperidinil), 4-(1-(3-metoxi-bencil)-piperidinil), 4-(1-(4-cloro-bencil)-piperidinil), 4-(1-(4-t-butil-bencil)-piperidinil), 4-(1-(4-metilsulfonil-bencil)-piperidinil), 4-(1-(4-metoxi-bencil)-piperidinil) y 4-(1-(3,4-dicloro-bencil)-piperidinilo).

También se describen en el presente documento compuestos en los que



es piridilo. En otra realización de la presente invención un  $R^1$  es hidrógeno. En otra realización de la presente invención a es 1 y  $R^5$  se selecciona entre ciano o trifluorometilo. En otra realización de la presente invención cada uno de b y c es 0. También se describen en el presente documento compuestos en los que  $R^2$  es alquilo inferior (preferentemente, metilo).

En una realización de la presente invención,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior halogenado y -(alquilo inferior)-S(O)<sub>0-2</sub>- $R^6$ . Preferentemente,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en clorometilo y -CH<sub>2</sub>-S- $R^6$ . Preferentemente,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en clorometilo, -CH<sub>2</sub>-S-etilo, -CH<sub>2</sub>-S-fenilo, -CH<sub>2</sub>-S-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-fluorofenilo) y -CH<sub>2</sub>-S-ciclohexilo.

En una realización de la presente invención,  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo y arilo (en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un halógeno). Preferentemente,  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en etilo, ciclohexilo, fenilo, 4-clorofenilo y 4-fluorofenilo.)

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno o metil-sulfonilo,  $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, -CH=CH<sub>2</sub>, -CCH o -CC-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (preferentemente,  $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno o ciano, más preferentemente,  $R^4$  es hidrógeno o halógeno),  $R^7$  es hidrógeno, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es metilo, b es 0, c es 0, a es un número entero de 1 a 2, cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre halógeno (preferentemente, bromo o cloro), ciano, nitro y trifluorometilo y los grupos  $R^5$  están unidos en las posiciones 5 y 6.

Las realizaciones adicionales de la invención, incluyen aquellas en la que los sustituyentes los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir, a, b, c, X,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$ ) se seleccionan independientemente para que sean cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados entre la lista completa como se define en el presente documento.

En una realización de la presente invención, la estereoconfiguración en el enlace del átomo de carbono con  $R^2$ ,  $R^3$  y -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-OR<sup>7</sup> (es decir el átomo de carbono con un asterisco (\*) en las siguientes Tablas) está en la configuración (+). En otra realización de la presente invención, la estereoconfiguración en el enlace del átomo de carbono con  $R^2$ ,  $R^3$  y -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-OR<sup>7</sup> (es decir, el átomo de carbono con un asterisco (\*) en las siguientes Tablas) está en la configuración (-).

Los compuestos representativos de fórmulas (I), (II) y (III) son como se enumeran en las a continuación Tablas 1, 2, 3, 4 y 5. En las Tablas 2, 3, 4 y 5 la columna encabezada con el símbolo "\*" representa la estereoconfiguración del carbono terciario. Las configuraciones "+" y "-" se basan en determinación experimental. (La configuración espacial puede haberse determinado o no). Una notación "±" indica una mezcla de configuraciones. Una notación de "n/a" indica que no hay estereocentros presentes. A menos que se indique otra cosa, para los compuestos enumerados a continuación, en los que  $R^2$  contiene un -SO-grupo, dicho centro quiral se presentó como una mezcla de configuraciones.

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (II) (comparativo)

| Nº ID | $R^1$           | A                         | $(R^5)_a$                  |
|-------|-----------------|---------------------------|----------------------------|
| 14    | H               | tetrahidro-tien-3-ilo     | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub> |
| 15    | H               | tetrahidro-tien-3-ilo     | 5-ciano, 6-CF <sub>3</sub> |
| 16    | metil-sulfonilo | tetrahidro-tiopiran-4-ilo | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub> |
| 17    | H               | tetrahidro-tiopiran-4-ilo | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub> |
| 18    | H               | tetrahidro-tien-3-ilo     | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub> |

(Cont.)


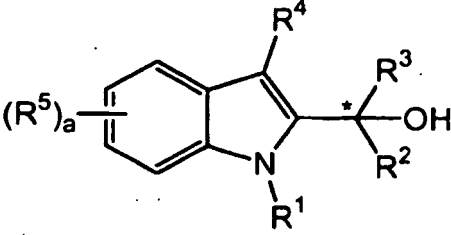
| N° ID | R <sup>1</sup>  |  | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|-----------------|---|--------------------------------|
| 19    | metil-sulfonilo | 4-(1-benciloxi-carbonil-piperidinilo)   | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 20    | H               | 4-(1-benciloxi-carbonil-piperidinilo)   | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 21    | metil-sulfonilo | 4-(1-bencil-piperidinilo)   | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 22    | H               | 4-(1-bencil-piperidinilo)   | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 23    | metil-sulfonilo | 4-piperidinilo  | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 24    | metil-sulfonilo | 4-(1-(4-clorofenil)-carbonil-piperidinilo)  | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 25    | H               | 4-(1-(4-clorofenil)-carbonil-piperidinilo)  | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 26    | H               | 4-(1-(4-trifluorometil-bencil)-piperidinilo)                                      | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 27    | H               | 4-(1-(4-metil-bencil)-piperidinilo)   | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 28    | H               | 4-(1-(4-fluoro-bencil)-piperidinilo)  | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 29    | H               | 4-(1-(3-metoxi-bencil)-piperidinilo)  | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 30    | H               | 4-(1-(4-metil-bencil)-piperidinilo)   | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 31    | H               | 4-(1-(4-cloro-bencil)-piperidinilo)   | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 32    | H               | 4-(1-(4-t-butil-bencil)-piperidinilo)   | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 33    | H               | 4-(1-(4-trifluorometil-bencil)-piperidinilo)                                      | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 34    | H               | 4-(1-(4-metilsulfonil-bencil)-piperidinilo)                                       | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 35    | H               | 4-(1-(4-metoxi-bencil)-piperidinilo)  | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 36    | H               | 4-(1-(3,4-dicloro-bencil)-piperidinilo)   | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 37    | H               | 4-(1-(4-fluoro-bencil)-piperidinilo)  | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 38    | H               | 4-(1-(3-metoxi-bencil)-piperidinilo)  | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 39    | H               | 4-(1-(3-metoxi-bencil)-piperidinilo)  | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 40    | H               | 4-(1-(4-cloro-bencil)-piperidinilo)   | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 41    | H               | 4-(1-(4-cloro-bencil)-piperidinilo)   | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 42    | H               | 4-(1-(4-metil-bencil)-piperidinilo)   | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 43    | H               | 4-(1-(3,4-dicloro-bencil)-piperidinilo)   | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |

Tabla 2: Compuestos de Fórmula (I) (Comparativo)

|  |    |                 |                           |   |                |  |
|--|----|-----------------|---------------------------|---|----------------|--|
| Nº ID  | *  | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>            | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub>               |
| 13   | na | H               | -CH <sub>2</sub> -S-etilo | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 47   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-metilo                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 48   | ±  | metil-sulfonilo | metilo                    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-metilo                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 49   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -metilo | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 50   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO-metilo               | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 51   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-metilo                | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>                    |
| 52   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(2,6-dicloro-fenilo)             | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 53   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-cloro-fenilo)                 | H              | 5-cloro                                      |
| 54   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(2-cloro-fenilo)                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 55   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-cloro-fenilo)                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 56   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(3,4-dicloro-fenilo)             | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 57   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(2-trifluoro-metil-fenilo)       | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 58   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(3-clorofenilo)                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 59   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(2-trifluoro-metil-fenilo)       | H              | 5-amino,6-CF <sub>3</sub>                    |
| 60   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(2-trifluoro-metil-fenilo)       | H              | 5-CF <sub>3</sub> -C(O)NH-,6-CF <sub>3</sub> |
| 61   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-fenilo                           | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>                    |
| 62   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-cloro-fenilo)                 | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>                    |
| 63   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-nitrofenilo)                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 64   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-fenilo                           | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 65   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-metoxi-fenilo)                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 66   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-bifenilo)                     | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |
| 67   | ±  | H               | metilo                    | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-dimetil-amino-fenilo)         | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>                   |



(Cont.)

| N° ID | * | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                      | R <sup>4</sup> | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|---|-----------------|----------------|---|----------------|--------------------------------|
| 68    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(2-piridilo)               | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 69    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-metilfenilo)            | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 70    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(5-cloro-6-benzotienilo)   | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 75    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-fenilo                     | H              | 5-ciano, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 76    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-cloro-fenilo)           | H              | 5-ciano, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 77    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-fluorofenilo)           | H              | 5-ciano, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 78    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(3,4-diclorofenilo)        | H              | 5-ciano, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 79    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(3-piridilo)               | H              | 5-ciano, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 80    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-C(O)-(4-t-butil-fenilo)         | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 81    | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-fenilo                          | H              | 5-metoxi-carbonilo             |
| 82    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-clorofenilo)                 | H              | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 83    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-fluorofenilo)                | H              | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 84    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2-clorofenilo)                 | H              | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 85    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(4-fluorofenilo) | H              | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 86    | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(3,4-diclorofenilo)             | H              | 5-cloro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 87    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(3,4-diclorofenilo)             | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 88    | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-clorofenilo)                 | H              | a=0                            |
| 89    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-clorofenilo)                 | H              | a=0                            |
| 90    | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-fenilo                          | H              | a=0                            |
| 91    | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(3,4-diclorofenilo)             | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 92    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-ciclohexilo                     | H              | 5-ciano, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 93    | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-ciclohexilo                     | H              | 5-metoxi-carbonilo             |
| 94    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-ciclohexilo                     | H              | 5-metoxi-carbonilo             |
| 95    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-fenilo                          | H              | 5-ciano, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 96    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-clorofenilo)                 | H              | 5-ciano, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 97    | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-clorofenilo)                 | H              | 5-metoxi-carbonilo             |
| 98    | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-fluorofenilo))               | H              | 5-metoxi-carbonilo             |
| 99    | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-fluorofenilo)                | H              | 5-cloro                        |
| 100   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-fenilo)                      | H              | 5-cloro                        |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| N° ID | *   | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|-----|-----------------|----------------|--|----------------|--------------------------------|
| 101   | ±   | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-clorofenilo)                        | H              | 5-cloro                        |
| 102   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-clorofenilo)                        | H              | 5-cloro                        |
| 103   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-nitrofenilo)                        | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 104   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-aminofenilo)                        | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 105   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(3,4-diclorofenilo)                    | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 106   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-fenilo                                 | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 107   | ±   | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-fluorofenilo)                       | H              | a = 0                          |
| 108   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-fluorofenilo)                       | H              | a = 0                          |
| 109   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-fluorofenilo)                       | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 110   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(4-fluorofenilo)        | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 112   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-fenilo                                | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 113   | (b) | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-(4-fluorofenilo)                      | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 114   | (b) | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-(4-fluorofenilo)                      | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 115   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-fenilo                                | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 116   | (b) | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-(3,4-diclorofenilo)                   | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 117   | (b) | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-(3,4-diclorofenilo)                   | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 118   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(4-aminofenilo)         | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 119   | ±   | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-idroksifenilo)                      | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 120   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-idroksifenilo)                      | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 121   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(4-idroksifenilo)       | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 122   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-nitrofenilo)                        | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 123   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2-aminofenilo)                        | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 124   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-dimetilamino-fenilo)                | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 125   | ±   | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-aminofenilo)                        | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 126   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(4-dimetilamino-fenilo) | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 127   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2-dimetilamino-fenilo)                | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 128   | ±   | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(4-metoksifenilo)       | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 129   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(4-metoksifenilo)       | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 130   | ±   | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-metoksifenilo)                      | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 131   | ±   | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-metoksifenilo)                      | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 132   | ±   | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-carboxifenilo)                      | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |

(Cont.)

| Nº ID | *                | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                             | R <sup>4</sup> | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|------------------|-----------------|----------------|--|----------------|--------------------------------|
| 133   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-carboxifenilo)      | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 134   | ±                | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-metilo                 | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 135   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-metilo                 | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 136   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-metilo                 | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 137   | ±                | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -metilo  | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 138   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -metilo  | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 139   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-metilo                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 140   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -metilo  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 141   | ±                | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 142   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 143   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo   | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 144   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-metilo                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 145   | -                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-metilo                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 146   | ±                | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 147   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -metilo  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 148   | -                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -metilo  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 149   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 150   | -                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 151   | - <sup>(a)</sup> | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo   | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 152   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 153   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 154   | ±                | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-cloro                        |
| 155   | - <sup>(a)</sup> | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-etilo                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 156   | + <sup>(a)</sup> | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo   | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 157   | ±                | metil-sulfonilo | H              | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 158   | ±                | H               | H              | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 159   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-flúor,6-CF <sub>3</sub>      |
| 160   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-bencil                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 161   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-bencilo               | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 162   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -bencilo | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 163   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-isopropilo             | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 164   | ±                | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-isopropilo             | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 165   | ±                | metilo          | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| Nº ID | * | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|---|-----------------|----------------|---|----------------|--------------------------------|
| 166   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-amino,6-CF <sub>3</sub>      |
| 168   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-n-propilo                             | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 169   | ± | H               | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 170   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-isobutilo                             | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 171   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 172   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 173   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-ciclopentilo                          | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 174   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S--ciclopentilo                         | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 175   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 176   | ± | H               | etilo          | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo                  | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 177   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -n-propilo              | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 178   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | a=0                            |
| 180   | ± | H               | H              | -CH <sub>2</sub> -SO-etilo                                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 181   | ± | H               | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 182   | ± | metil-sulfonilo | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 183   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2-tienil-metilo)                     | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 184   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-alilo                                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 185   | ± | H               | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 186   | ± | metil-sulfonilo | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 187   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 188   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-flúor,6-CF <sub>3</sub>      |
| 189   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-flúor,6-CF <sub>3</sub>      |
| 190   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 191   | ± | H               | etilo          | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(2,2,2-trifluoroetilo) | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 192   | ± | H               | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluorometilo)               | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 193   | ± | metil-sulfonilo | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-flúor,6-CF <sub>3</sub>      |
| 194   | ± | H               | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-flúor,6-CF <sub>3</sub>      |
| 195   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-n-butilo                              | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 196   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-propilo                               | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 197   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2-tienil-metilo)                     | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 198   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2-furil-metilo)                      | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 199   | ± | H               | etilo          | -CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -(2,2,2-trifluoroetilo)  | cloro          | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |

(Cont.)

| Nº ID | * | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|---|-----------------|----------------|---|----------------|--------------------------------|
| 200   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-n-butilo                              | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 201   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 202   | - | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 203   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-flúor,6-cloro                |
| 204   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2-piridil-metilo)                    | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 205   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-(2,2,2-trifluoroetilo)               | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 206   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-flúor,6-cloro                |
| 207   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(2,2,2-trifluoroetilo) | cloro          | 5-CF <sub>3</sub> ,6-nitro     |
| 208   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(2,2,2-trifluoroetilo) | H              | 5-nitro6-CF <sub>3</sub>       |
| 209   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 210   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(4-aminofenilo)                       | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 211   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluorometilo)               | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 212   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-nitro,7-CF <sub>3</sub>      |
| 213   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2,2,2-trifluoroetilo)                | yodo           | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 214   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 6-CF <sub>3</sub>              |
| 215   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 216   | ± | metil-sulfonilo | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 217   | - | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 218   | + | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 219   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | metilo         | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 220   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | metilo         | 5-bromo,6-CF <sub>3</sub>      |
| 221   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | metilo         | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 222   | - | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo                  | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 223   | ± | H               | etilo          | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 224   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-ciano,6-cloro                |
| 225   | - | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-ciano,6-cloro                |
| 226   | ± | metilo          | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-ciano,6-cloro                |
| 227   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5,6-dicloro                    |
| 228   | + | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                                 | H              | 5-cloro,6-ciano                |
| 229   | ± | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-bencilo                               | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 230   | ± | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-etilo                                | H              | 5-CF <sub>3</sub> ,6-nitro     |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| Nº ID | *    | R <sup>1</sup>        | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                           | R <sup>4</sup> | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|------|-----------------------|----------------|--|----------------|--------------------------------|
| 231   | -(a) | metilo                | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 232   | -(a) | metilo                | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 233   | -    | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | metilo         | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 234   | +    | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | metilo         | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 236   | ±    | metilo                | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 237   | ±    | 2,2,2-trifluoro-etilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 238   | ±    | metil-sulfonilo       | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-(2-furil-metilo)     | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 239   | ±    | metil-sulfonilo       | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-propilo              | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 240   | ±    | metilo                | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 241   | +(a) | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | yodo           | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 242   | +(a) | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | ciano          | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 243   | ±    | etilo                 | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 244   | -(a) | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | yodo           | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 245   | ±    | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-etilo               | metilo         | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 246   | ±    | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo | metilo         | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 247   | -    | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | ciano          | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 248   | -(a) | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-etilo               | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 250   | -(a) | metilo                | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 251   | -    | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo | metilo         | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 252   | -(a) | H                     | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-etilo               | metilo         | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 254   | ±    | H                     | metilo         | -S-(3,4-diclorofenilo)                   | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 255   | ±    | H                     | metilo         | -SO <sub>2</sub> -(3,4--diclorofenilo)   | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 256   | ±    | H                     | metilo         | -S-ciclohexilo                           | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 257   | ±    | H                     | metilo         | -S-ciclohexilo                           | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 258   | ±    | H                     | metilo         | -S-fenilo                                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 259   | ±    | H                     | metilo         | -S-(4-clorofenilo)                       | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 260   | ±    | H                     | metilo         | -S-(4-fluorofenilo)                      | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 261   | ±    | H                     | metilo         | -S-(4-clorofenilo)                       | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 262   | ±    | H                     | metilo         | -SO <sub>2</sub> -(4-clorofenilo)        | H              | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 265   | ±    | H                     | metilo         | -S-(4-aminofenilo)                       | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 266   | ±    | H                     | metilo         | -S-(4-aminofenilo)                       | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 267   | ±    | H                     | metilo         | -S-metilo                                | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 273   | na   | metil-sulfonilo       | metilo         | metilo                                   | H              | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |

(Cont.)

| Nº ID | *                 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>             | R <sup>4</sup>                        | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|-------------------|-----------------|----------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| 274   | na                | H               | metilo         | metilo                     | H                                     | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 275   | na                | H               | metilo         | metilo                     | cloro                                 | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 276   | na                | H               | metilo         | metilo                     | yodo                                  | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 277   | na                | H               | metilo         | metilo                     | bromo                                 | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 278   | na                | H               | metilo         | metilo                     | yodo                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 279   | na                | H               | metilo         | metilo                     | yodo                                  | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 280   | na                | H               | metilo         | metilo                     | bromo                                 | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 281   | na                | H               | metilo         | metilo                     | -CH=CH <sub>2</sub>                   | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 282   | na                | H               | metilo         | metilo                     | cloro                                 | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 283   | na                | metil-sulfonilo | metilo         | metilo                     | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 284   | na                | metil-sulfonilo | metilo         | metilo                     | H                                     | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 285   | na                | H               | metilo         | metilo                     | H                                     | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 286   | na                | H               | metilo         | metilo                     | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 287   | na                | H               | metilo         | metilo                     | cloro                                 | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 288   | na                | H               | metilo         | metilo                     | bromo                                 | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 289   | na                | H               | metilo         | metilo                     | metilo                                | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 290   | na                | H               | metilo         | metilo                     | metilo                                | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 291   | na                | H               | metilo         | metilo                     | ciano                                 | 5-nitro, 6-CF <sub>3</sub>     |
| 292   | na                | metil-sulfonilo | metilo         | metilo                     | H                                     | 5-bromo,6-CF <sub>3</sub>      |
| 293   | na                | metil-sulfonilo | metilo         | metilo                     | H                                     | 5-bromo,                       |
| 294   | na                | H               | metilo         | metilo                     | H                                     | 5-bromo                        |
| 295   | na                | H               | metilo         | metilo                     | ciano                                 | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 316   | ±                 | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | H                                     | 5-bromo                        |
| 317   | -( <sup>a</sup> ) | metil           | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | metilo                                | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 318   | -( <sup>a</sup> ) | metil           | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | metilo                                | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 319   | ±                 | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO-etilo | metilo                                | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 320   | ±                 | metil-sulfonilo | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | H                                     | 5-(3-cloro-fenilo)             |
| 321   | ±                 | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | H                                     | 5-(3-cloro-fenilo)             |
| 322   | ±                 | metoxi-metilo   | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 323   | ±                 | ciano-metilo    | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 324   | ±                 | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | yodo                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 325   | ±                 | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | -CC-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 326   | ±                 | H               | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo  | -CCH                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |

(Cont.)

| N° ID | *                 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>       | R <sup>3</sup>                           | R <sup>4</sup>                        | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|-------------------|-----------------|----------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------|
| 327   | ±                 | H               | trifluoro-<br>metilo | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 328   | ±                 | metoxi-metilo   | H                    | trifluorometilo                          | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 329   | ±                 | H               | metilo               | trifluorometilo                          | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 330   | ±                 | H               | metilo               | trifluorometilo                          | yodo                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 331   | ±                 | ciano-metilo    | metilo               | trifluorometilo                          | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 332   | ±                 | metoxi-metilo   | metilo               | trifluorometilo                          | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 333   | ±                 | metil-tiometilo | metilo               | trifluorometilo                          | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 334   | +                 | H               | metilo               | trifluorometilo                          | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 335   | -                 | H               | metilo               | trifluorometilo                          | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 344   | ±                 | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | etilo                                 | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 345   | -( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | trifluorometilo                          | cloro                                 | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 346   | -( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | trifluorometilo                          | yodo                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 347   | -( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | trifluorometilo                          | -CC-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 348   | -( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | trifluorometilo                          | -CCH                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 349   | -( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | yodo                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 350   | -( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | -CC-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 351   | -( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> S-etilo                 | -CCH                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 352   | -( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | etilo                                 | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 353   | ±                 | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | H                                     | 5-cloro                        |
| 354   | -( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo | etilo                                 | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 355   | na                | H               | metilo               | metilo                                   | -CCH                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 356   | na                | H               | metilo               | metilo                                   | -CC-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 357   | na                | H               | trifluoro-<br>metilo | trifluorometilo                          | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 358   | na                | metil-sulfonilo | trifluoro-<br>metilo | trifluorometilo                          | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 394   | ±                 | H               | H                    | -CH <sub>2</sub> Cl                      | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 397   | +( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo | H                                     | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 398   | +( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> S-etilo                 | yodo                                  | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 401   | +( <sup>a</sup> ) | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | bromo                                 | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 402   | ±                 | metil-sulfonilo | metilo               | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | HH                                    | 5-ciano                        |
| 403   | ±                 | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                | H                                     | 5-ciano                        |
| 404   | ±                 | H               | metilo               | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo | H                                     | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |



(Cont.)

| Nº ID | *  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>      | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|----|----------------|----------------|---|---------------------|--------------------------------|
| 405   | na | H              | metilo         | metilo  | H                   | 5,6-dicloro                    |
| 406   | ±  | H              | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                               | cloro               | 5-cloro                        |
| 407   | ±  | H              | metilo         | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo                | H                   | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 408   | ±  | H              | H              | -CH <sub>2</sub> -S-metilo                              | H                   | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 409   | na | H              | metilo         | metilo  | -CH=CH <sub>2</sub> | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 410   | ±  | H              | H              | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                               | H                   | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 411   | ±  | H              | H              | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                               | yodo                | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 412   | ±  | H              | H              | -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -etilo                | H                   | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 413   | ±  | H              | H              | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                               | bromo               | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 414   | ±  | H              | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                               | H                   | 5-metiloo,6-CF <sub>3</sub>    |
| 415   | ±  | H              | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                               | H                   | 5-ciano,6-metiloo,7-yodo       |
| 426   | ±  | H              | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-(4-ciano-fenilo)                    | H                   | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 428   | ±  | H              | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-(3-nitro-fenilo)                    | H                   | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 429   | ±  | H              | metilo         | -CH <sub>2</sub> -O-(3-CF <sub>3</sub> -4-ciano-fenilo) | H                   | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 436   | ±  | H              | metilo         | trifluorometilo   | H                   | 5-ciano,6-CF <sub>3</sub>      |
| 445   | ±  | H              | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                               | H                   | 5-ciano,6-metoxi               |
| 446   | ±  | H              | metilo         | -CH <sub>2</sub> -S-etilo                               | H                   | 5-ciano,6-metilo               |

(a) La estereoconfiguración para estos compuestos no se determinó experimentalmente. Sin embargo, los compuestos se fabricaron a partir de precursores estereoespecíficos. Más específicamente, compuestos N° 151, 155, 195, 231, 232, 242, 247 y 250 se prepararon a partir del compuesto N°150; los compuestos N° 156 y 241 se prepararon a partir del compuesto N°149; los compuestos N° 248, 249, 349, 350, 351, 353 y 354 se prepararon a partir del compuesto N° 217; los compuestos N°252, 397, 398 y 401 se prepararon a partir del compuesto N° 233; los compuestos N° 345, 346, 347 y 348 se prepararon a partir del compuesto N° 355. La estereoconfiguración por tanto se basa en la estereoconfiguración del precursor.

(b) Los compuestos N° 113, 114, 116 y 117 se prepararon con una configuración sencilla en el S del grupo SO, aunque las configuraciones relativa y absoluta no se determinaron.

**Tabla 3: Compuestos de Fórmula (I)** (Comparativo)

| Nº ID | * | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup> | (R <sup>5</sup> ) <sub>a</sub> |
|-------|---|----------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------------------|
| 253   | ± | H              | metil          | -S-(4-clorofenilo) | H              | 5-cloro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 268   | ± | H              | metil          | -S-isopropilo      | H              | 5-nitro,6-CF <sub>3</sub>      |

**Tabla 4: Compuestos de Fórmula (I)** (de acuerdo con la invención)

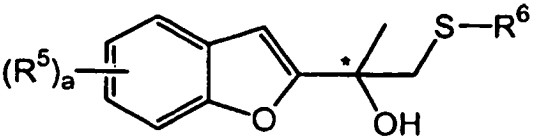
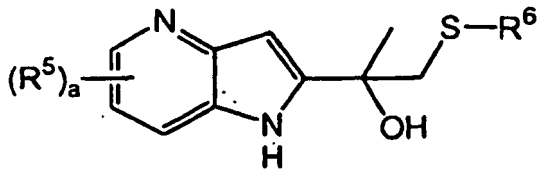
|  |   |                |                                |
|--|---|----------------|--------------------------------|
| Nº ID  | * | R <sup>b</sup> | (R <sup>b</sup> ) <sub>a</sub> |
| 8  | ± | 4-clorofenilo  | 5-nitro,6-CF <sub>3</sub>      |
| 9  | ± | etilo          | 5-nitro,6-CF <sub>3</sub>      |

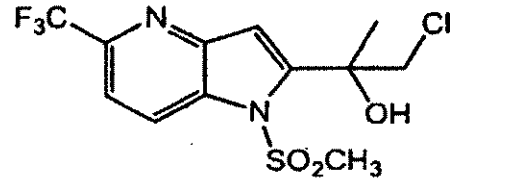
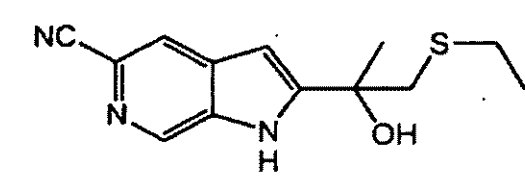
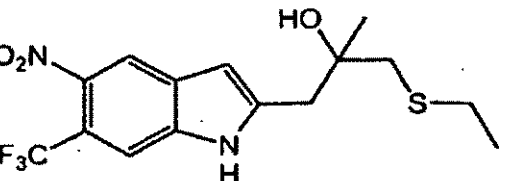
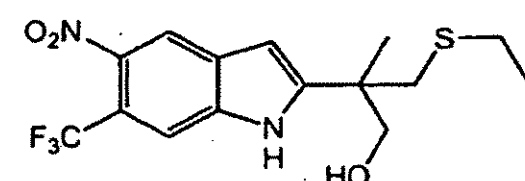
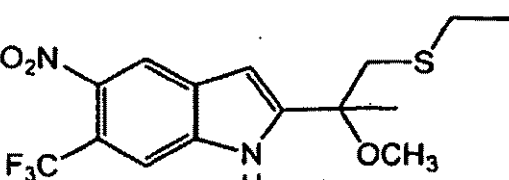
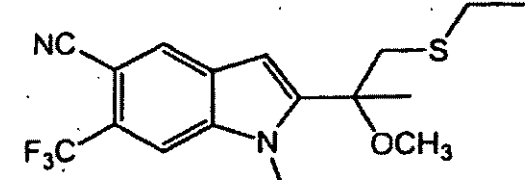
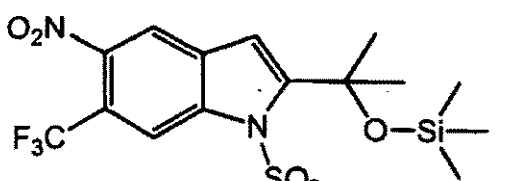
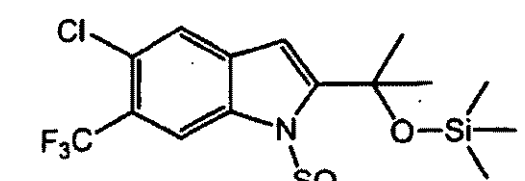
Tabla 5: Compuestos de Fórmula (III) (Comparativo)

5

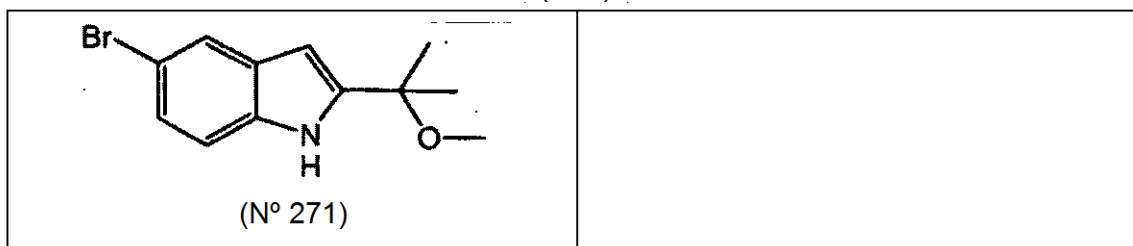
|  |   |                |                                |
|--|---|----------------|--------------------------------|
| Nº ID  | * | R <sup>b</sup> | (R <sup>b</sup> ) <sub>a</sub> |
| 1  | ± | ciclohexilo    | 5-CF <sub>3</sub>              |
| 2  | ± | fenilo         | 5-CF <sub>3</sub>              |
| 3  | ± | 4-clorofenilo  | 5-CF <sub>3</sub>              |
| 5  | ± | 4-fluorofenilo | 5-CF <sub>3</sub>              |
| 6  | ± | etilo          | 5-ciano                        |

Se enumeran compuestos adicionales a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6 (comparativo)

|   |  |
|---|--|
|  <p>(N° 4)</p>     |  <p>(N° 7)</p>     |
|  <p>(N° 10)</p>    |  <p>(N° 11)</p>    |
|  <p>(N° 167)</p>  |  <p>(N° 235)</p>  |
|  <p>(N° 269)</p> |  <p>(N° 270)</p> |

(Cont.)



Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**halógeno**" se referirá a cloro, bromo, flúor y yodo.

- 5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**alquilo**", tanto solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales o ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique otra cosa, "**inferior**" cuando se usa con alquilo se refiere a una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.
- 10 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**alquilo inferior sustituido con halógeno**" se referirá a un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un átomo de halógeno. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroet-1-ilo, clorometilo, fluorometilo y similares. De forma análoga, el término "**alquilo inferior fluorado**" se referirá a un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, fluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroet-1-ilo y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**alcoxi**" indicará un radical de oxígeno éter de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi, *n*-hexiloxi y similares.

- 20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**cicloalquilo**" se referirá a cualquier sistema de anillo monocíclico saturado estable de cuatro a ocho miembros, por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**arilo**" se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos sin sustituir, tales como fenilo, naftilo y similares.

- 25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**heteroarilo**" indicará cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, conteniendo opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclica de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, conteniendo opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo que dé como resultado una estructura estable.

- 35 Los ejemplos de de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares.

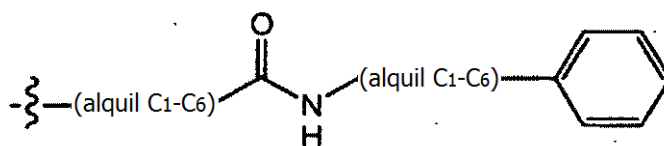
Como se usa en el presente documento, la notación "\*" indicará la presencia de un centro estereogénico.

- 40 Cuando un grupo en particular está "**sustituido**" (por ejemplo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, etc), dicho grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, siendo lo más preferente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre la lista de sustituyentes.

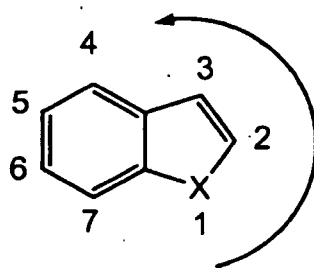
Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando es posibles más de uno de dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

- 45 En la nomenclatura convencional usada a lo largo de la presente divulgación, la porción terminal de la cadena

designada se describe en primer lugar, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonil-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un grupo de la fórmula



- 5 En la nomenclatura convencional usada a lo largo de la presente divulgación, los sustituyentes en la estructura principal se enumerarán de manera que el átomo X (o Y) se numere con el 1 y los átomos restantes en el anillo se numeren secuencialmente en dirección anti horaria. Por ejemplo, para los compuestos de fórmula (I), los sustituyentes en la estructura principal se designarán como enlace en las siguientes posiciones de unión:



- 10 Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son como se indican a continuación:

|    |  |  |
|----|--|--|
|    | AR   | = Receptor andrógeno   |
|    | BPH  | = Hiperplasia prostática benigna   |
|    | Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> o -TBAHS_        | = Sulfato ácido de tetrabutil amonio                                       |
| 15 | DABCO  | = 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octano  |
|    | DCM  | = Diclorometano  |
|    | DIPEA o DIEA o                                     | = Diisopropiletilamina   |
|    | iPr <sub>2</sub> NEt DHT                           | = Dihidrotosterona   |
|    | MAC  | = N,N-Dimetilacetamida   |
| 20 | DMAP   | = 4-N,N-Dimetilaminopiridina   |
|    | DMEM/F12   | = medio Eagle modificado de Dulbecco/F12                                   |
|    | DMF  | = N,N-Dimetilformamida   |
|    | DMSO   | = Dimetilsulfóxido   |
|    | DTT  | = Ditiotreitól   |
| 25 | EDTA   | = Ácido tetraacético de etilen diamina                                     |
|    | Et <sub>2</sub> O                                  | = Éter dietílico   |
|    | EtOAc  | = Acetato de etilo   |
|    | EtOH   | = Etanol   |
|    | HPLC   | = Cromatografía líquida de alta presión                                    |
| 30 | KOAc   | = Acetato potásico   |
|    | mCPBA  | = Ácido m-cloro-peroxibenzoico   |
|    | MeOH   | = Metanol  |
|    | NBS  | = N-bromosuccinimida   |
|    | NCS  | = N-clorosuccinimida   |
|    | NIS  | = N-yodosuccinimida  |
| 35 | NMP  | = 1-Metil-2-pirrolidinona  |
|    | RMN  | = Resonancia magnética nuclear   |
|    | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | = Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)                              |
|    | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>                 | = Tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio |
|    | PdCl <sub>2</sub> (dppf)                           | = Cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio                      |
| 40 | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | = Acetato de paladio (II)  |
|    | Ph <sub>3</sub> P                                  | = Trifenilfosfina  |
|    | OTBS   | = t-Butil-dimetil sililoxi   |
|    | OXONE®   | = Sal triple de monopersulfato potásico                                    |
|    | PBS  | = Fosfato salino tamponado   |
| 45 | TBAF   | = Fluoruro de tetrabutilamonio   |
|    | TE o Tampón TED                                    | = Tris HCl + EDTA (Etilendiamina de ácido tetraacético)                    |

|                         |  |
|-------------------------|--|
| TEA o Et <sub>3</sub> N | = Trietilamina                                 |
| THF                     | = Tetrahidrofurano                             |
| TMS                     | = Trimetilsililo                               |
| Tris HCl                | = Clorhidrato de tris[hidroximetil]aminometilo |

- 5 El término "**sujeto**", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

10 La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**", como se usa en el presente documento, significa la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que está buscando un investigador, veterinario o médico u otro especialista clínico, que incluye, pero sin limitación, el alivio de los síntomas de la enfermedad o del trastorno a tratar.

Como se usa en el presente documento, el término "**composición**" pretende incluir un producto que comprenda los principios especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se origine, directa o indirectamente, de combinaciones de los principios especificados en las cantidades especificadas.

15 Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por lo tanto como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Debe apreciarse que todos esos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y tales formas pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes y dichos solvatos también pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

20 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse de forma racémica o pueden prepararse enantiómeros individuales tanto por síntesis estereoespecífica como por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguido de recristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

30 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos reactivos y/o sensibles en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

35 La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que se convierten fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos, con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no describirse de forma específica, pero que se convierte *in vivo* en el compuesto específico después de la administración al paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

45 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**". Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio y de sodio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

55 acetato, bencenosulfonato; benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro

de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclaro, tosilato, trietyoduro y valerato.

5 Los ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

10 ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroláctico, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxí-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecénico; y bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

25 En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), compuestos de fórmula (II) y/o compuestos de fórmula (III) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden revestirse con sustancias tales como azúcares o pueden tener un revestimiento entérico para modular sitios de absorción principales. Para administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y para aumentar la solubilidad o conservación pueden añadirse otros ingredientes. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables usando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

40 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, como principio activo, uno o más compuestos de la presente invención se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos, cuyo vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral, tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico habitual. Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, obleas, cápsulas en gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse con azúcares o pueden revestirse con un revestimiento entérico mediante técnicas convencionales. Para la administración parenteral, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, además de otros ingredientes, pueden incluirse, por ejemplo, con fines tales como ayudar en la solubilidad o para conservar. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvos, inyección, cucharadita y similar, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis eficaz descrita anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvos, inyección, supositorio, cucharadita y similar, de aproximadamente 0,01-500 mg y pueden administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,05-500 mg/kg/día, de manera preferida de aproximadamente 0,05-10 mg/kg/día, de manera más preferida de aproximadamente 1,0-3,0 mg/kg/día. Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse dependiendo de las necesidades de los pacientes, de la gravedad de la

afección a tratar y del compuesto que va a emplearse. Puede emplearse el uso de cualquiera de administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferentemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria, tales como, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol de dosis medida o pulverizaciones líquidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración semanal o mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de tipo depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para la fabricación de comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de formulación previa sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, esto significa que el principio activo se dispersa uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación eficaces por igual tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Después, esta composición de formulación previa sólida se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o, de otra manera, prepararse para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, envolviendo este último al primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistirse a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se libere de manera prolongada. Para dichas capas o revestimientos entéricos, pueden usarse diversos materiales, incluyendo dichos materiales diversos ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas, en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para administración por vía oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como, tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El procedimiento para el tratamiento de trastornos o afecciones moduladas por el receptor de andrógenos descrito en la presente invención también puede realizarse usando una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos, como se define en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 500 mg, de manera preferente de aproximadamente 10 a 100 mg del compuesto y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos inertes y necesarios, incluyendo, pero sin limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saporíferos, edulcorantes, conservantes, colorantes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, obleas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación temporalizada y liberación prolongada), gránulos y polvos y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches transdérmicos en la piel bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la dosificación de la administración será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, en la mezcla, también pueden incorporarse aglutinantes; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de almidón, gomas sintéticas y naturales tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados, tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, goma arábiga, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral,



se desean soluciones y suspensiones estériles. Cuando se desea la administración intravenosa, se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados.

5 El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de administración liposómicos, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamido-fenol u poli(óxido de etileno)polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles en bloque, reticulados o anfipáticos.

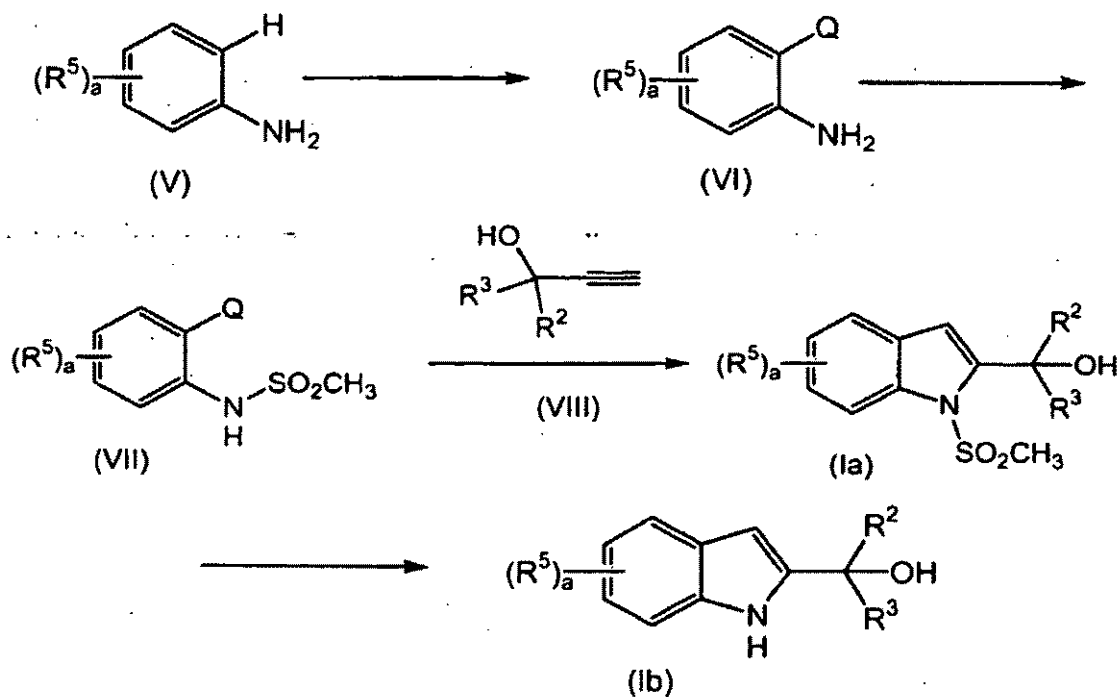
15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos o afecciones modulados por el receptor de andrógenos.

20 La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0,01 a 500 mg por ser humano adulto al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Normalmente se proporciona una cantidad eficaz de fármaco a un nivel de dosificación de entre aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

25 Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la intensidad de la preparación y el avance del estado de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente en particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

30 Los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos indicados en los Esquemas a continuación.

Los compuestos de fórmula (I) en la que b es 0, c es 0 y X es NR<sup>1</sup>, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema 1.



Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con una fuente de yodo o bromo, tal como NIS, ICl, NBS, Br<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> y similares, en un disolvente orgánico o mezclas de los mismos, tales como THF, metanol, ácido acético, THF/metanol y similares, opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como ácido acético (con ICl), ácido toluenosulfónico (con NIS o NBS) y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI), en la que Q es I o Br, respectivamente.

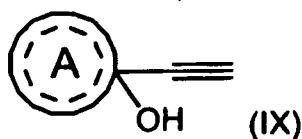
El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con cloruro de mesilo (o como alternativa, con cloruro de p-toluenosulfonilo), en presencia de una base orgánica, tal como piridina, t-butóxido potásico y similar, en un disolvente orgánico, tal como THF, piridina, DMF y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de un catalizador, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf) y similar, en presencia de CuI, en presencia de una base orgánica, preferentemente, en presencia de una base de amina terciaria, tal como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, DMF, DMAC y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

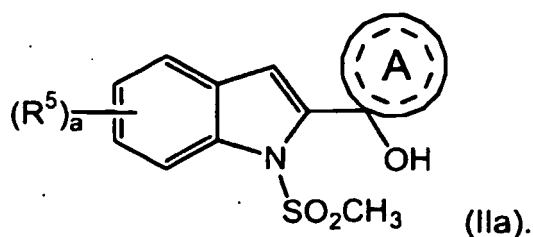
El compuesto de fórmula (Ia) se desprotege opcionalmente de acuerdo procedimientos conocidos, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con una base, tal como NaOH, KOH, NaO(alquilo inferior) y similares, en un disolvente orgánico o mezclas de los mismos, tales como metanol/agua, etanol/agua, THF y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ib). Como alternativa, el compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con TBAF en un disolvente orgánico, tal como THF, DMF y similares, preferentemente a temperatura elevada mayor o igual a aproximadamente 50 °C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ib).

Los compuestos de fórmula (II), en la que b es 0, c es 0 y X es NR' y los compuestos de fórmula (III), en la que b es 0 y c es 0, pueden prepararse de forma similar de acuerdo con los procedimientos indicados en el Esquema 1 anterior.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (II), en la que b es 0, c es 0 y X es NR<sup>1</sup> pueden prepararse sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX)

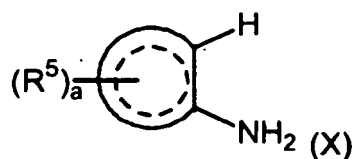


5 un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, por el compuesto de fórmula (VIII), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIa)

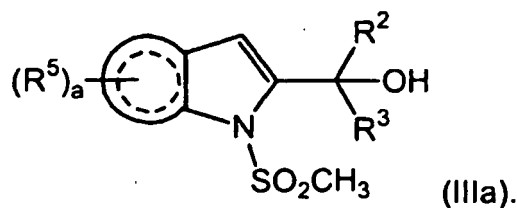


El compuesto de fórmula (IIa) puede opcionalmente desprotegerse adicionalmente de acuerdo con procedimientos conocidos para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIb), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

10 De forma análoga, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos indicados en el Esquema 1 sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X)

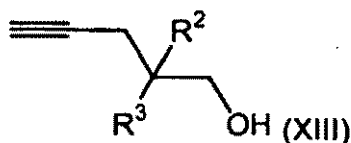
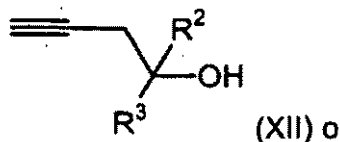
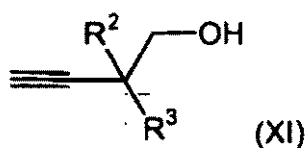


un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, por el compuesto de fórmula (V), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIIa)



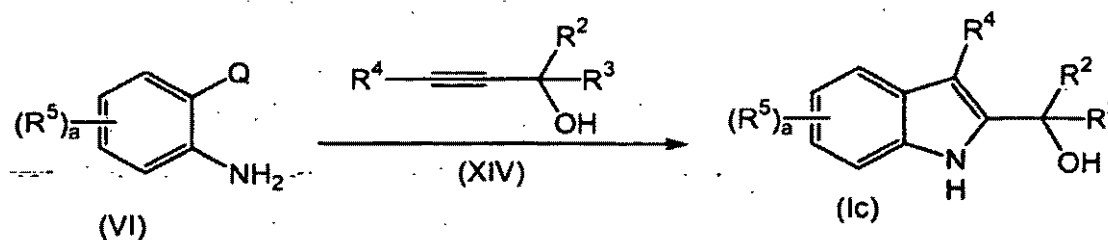
15 El compuesto de fórmula (IIIa) puede opcionalmente desprotegerse adicionalmente de acuerdo con procedimientos conocidos para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIIb), en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I), compuestos de fórmula (II) y compuestos de fórmula (III), en los que b es 1 y/o c es 1 pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 1 sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), (XII) o (XIII)



un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, por el compuesto de fórmula (VIII).

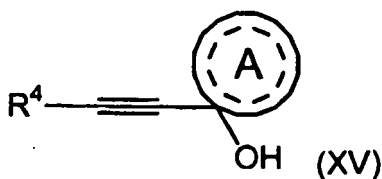
- 5 Los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es alquilo inferior, más preferentemente metilo, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 2.



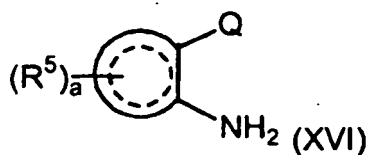
Esquema 2

- 10 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de un catalizador, tal como acetato de paladio, en presencia de una base, tal como acetato potásico, DABCO y similares, a una temperatura elevada, preferentemente, a una temperatura elevada superior o igual a aproximadamente 70 °C, más preferentemente, a una temperatura elevada de aproximadamente 80 °C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ic).

- 15 Los compuestos de fórmula (II) y los compuestos de fórmula (III), en la que R<sup>4</sup> es alquilo inferior, preferentemente metilo, pueden prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 2. Más específicamente, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XV)



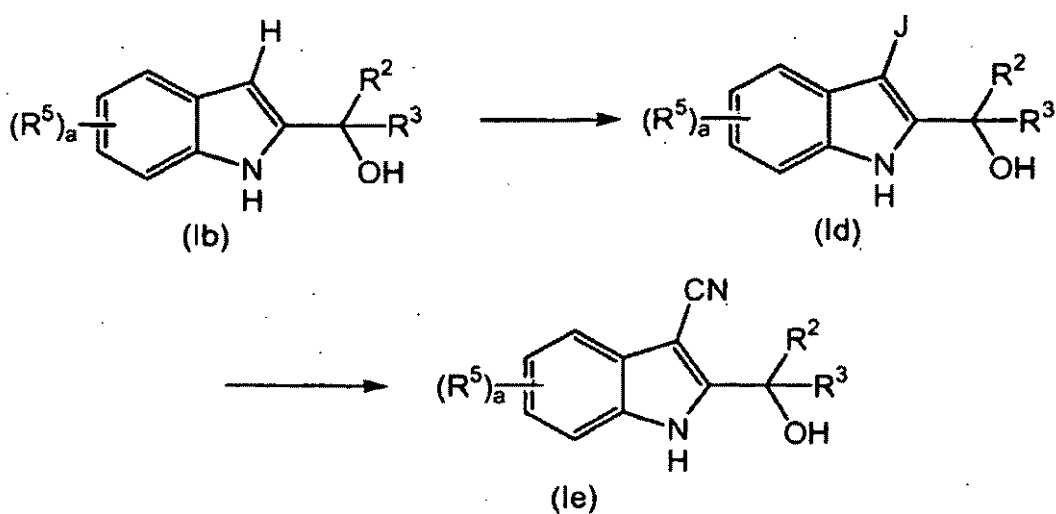
por el compuesto de fórmula (XIV). De forma análoga, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI)



por el compuesto de fórmula (VI).

Los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es distinto de hidrógeno o metilo, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos indicados a continuación en los Esquemas 3 y 4.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es ciano pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema 3.

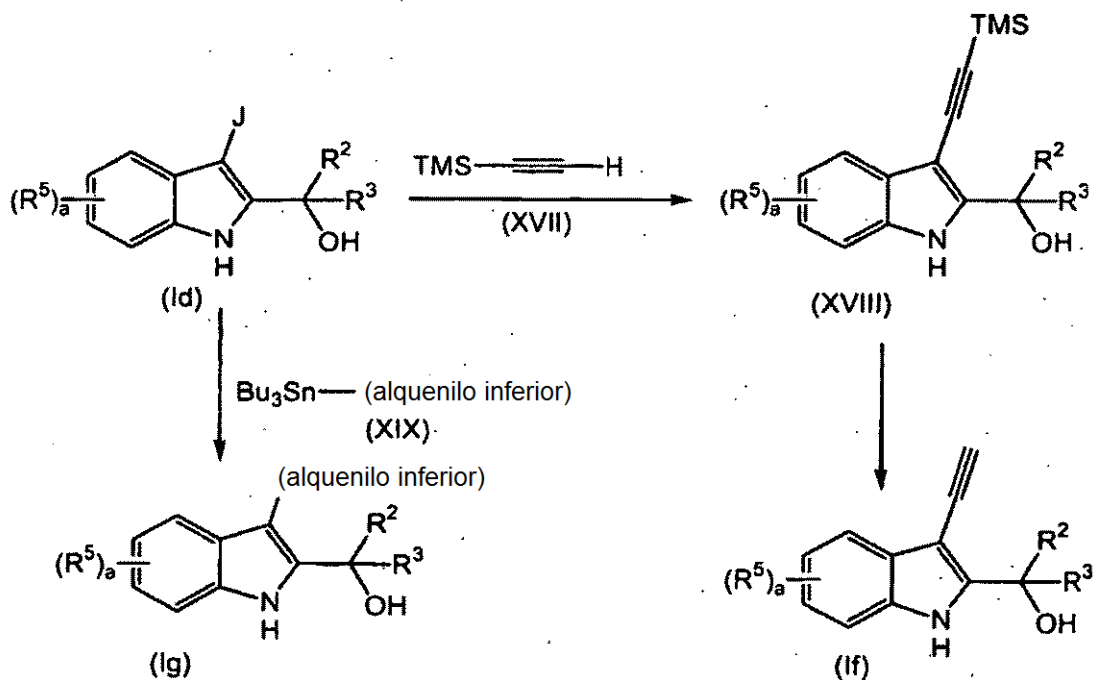


Esquema 3

- 10 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Ib) se hace reaccionar con una fuente de yodo, bromo o cloro, tal como NIS, NBS, NCS y similares, en presencia de una base tal como t-butoxido potásico, NaH y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, DMAC, NMP y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Id), en la que J es I, Br o Cl, respectivamente.

El compuesto de fórmula (Id), en la que J es Br o I se hace reaccionar con CuCN, en un disolvente orgánico, tal como DMF, DMAC, NMP y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ie).

- 15 Los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es alquilo inferior distinto de metilo, alqueno inferior o alquino inferior pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 4.



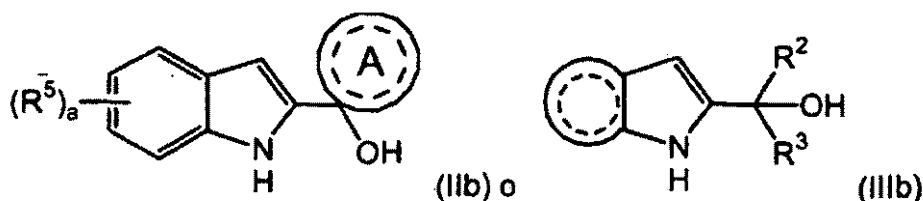
El compuesto de fórmula (Id), en la que J es Br o I, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de un catalizador, tal como PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdC<sub>2</sub>(dppf) y similares, en presencia de CuI, en presencia de una base orgánica, preferentemente una base de amina terciaria, tal como TEA, DIPEA, piridina y similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVIII).

El compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un reactivo, tal como TBAF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaO(alquilo inferior) y similar, en un disolvente orgánico, tal como THF, MeOH, EtOH y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (If).

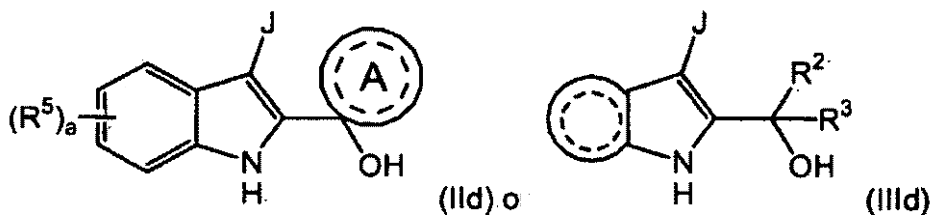
Un experto en la materia reconocerá que el compuesto de fórmula (If) puede reducirse opcionalmente con un agente reductor adecuado, tal como gas H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como Pd sobre carbono, Pt sobre carbono, catalizador de Lindlar y similares, en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, metanol, etanol y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que el grupo alquínico se convierte en el alquénico correspondiente (es decir, seleccionando las condiciones de reducción para reducir parcialmente el triple enlace) o alquilo (es decir, seleccionando las condiciones de reducción para reducir totalmente el triple enlace).

Como alternativa, el compuesto de fórmula (Id) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIX), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de un catalizador, tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y similares, en presencia de una sal inorgánica, tal como cloruro de litio y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ig) (Por ejemplo, véase Tetrahedron, 58(51) 2002 págs. 10181-10188). Después, el compuesto de fórmula (Ig) puede reducirse opcionalmente, como se ha descrito anteriormente, para producir el compuesto correspondiente, en el que el alquénico inferior se convierte en al alquilo inferior correspondiente (distinto de metilo).

Un experto en la materia reconocerá además que los compuestos de fórmula (II) y los compuestos de fórmula (III), en las que R<sup>4</sup> es distinto de hidrógeno pueden prepararse de forma similar de acuerdo con los procedimientos indicados anteriormente en los Esquemas 3 y 4, sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IIb) o un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IIIb)

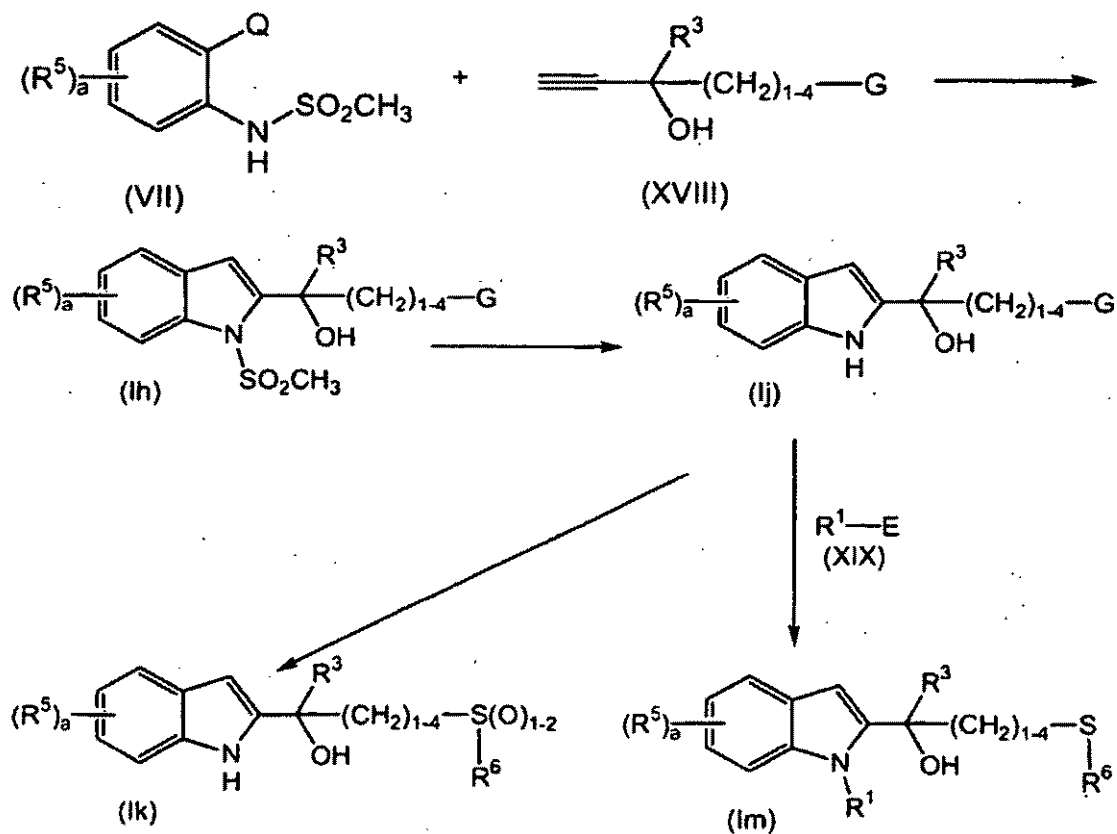


por el compuesto de fórmula (Ib) en el Esquema 3; o sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IId) o un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IIId)



por el compuesto de fórmula (Id) en el Esquema 4.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), particularmente compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>6</sup> pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 5,



Esquema 5

- 10 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII), en la que Q es I o Br, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), en la que G se selecciona entre el grupo que consiste en H, Cl OTBS y S-R<sup>6</sup>, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de un catalizador, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y similares, en presencia de CuI, en presencia de una base orgánica, preferentemente, una base de amina terciaria TEA, DIPEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, DMF, DMAC y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ih).
- 15 El compuesto de fórmula (Ih) se desprotege opcionalmente de acuerdo con procedimientos conocidos para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ij). Por ejemplo, cuando G es H o S-R<sup>6</sup>, el compuesto de fórmula (Ih) puede hacerse reaccionar con una base, tal como NaOH, KOH y similares, en un disolvente orgánico o mezclas de los mismos, tal como metanol/agua, etanol/agua, THF/agua y similares, para producir el compuesto correspondiente

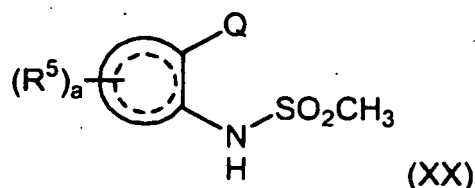
de fórmula (Ij), en la que G es H o  $-S-R^6$ , respectivamente. Como alternativa, cuando G es OTBS, el compuesto de fórmula (Ih) puede hacerse reaccionar con una base, tal como NaOH, KOH y similares, en un disolvente orgánico o mezclas de los mismos, tales como metanol/agua, etanol/agua, THF/agua y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ij), en la que el grupo OTBS (G) se convierte en un grupo -OH.

5 Cuando el compuesto de fórmula (Ij) G es  $S-R^6$ , el compuesto de fórmula (Ij) opcionalmente se hace reaccionar adicionalmente con un reactivo de oxidación, tal como OXONE® /TBAHS, mCPBA y similares, en un disolvente orgánico o mezclas de los mismos, tales como acetato de etilo/agua, metanol/agua, DCM, acetato de etilo y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ik).

10 Como alternativa, cuando el compuesto de fórmula (Ij) G es  $S-R^6$ , el compuesto de fórmula (Ij) opcionalmente se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto de fórmula (XIX), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en el que E es Cl, Br o I, preferentemente, en presencia de una base, tal como NaH, t-butóxido potásico y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, DMF, NMP y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Im).

15 Un experto en la materia reconocerá que el compuesto de fórmula (Im) opcionalmente puede hacerse reaccionar adicionalmente con un reactivo de oxidación, tal como OXONE® /TBAHS, mCPBA y similares, en un disolvente orgánico o mezclas de los mismos, tal como acetato de etilo/agua, metanol/agua, DCM, acetato de etilo y similares, para producir el compuesto correspondiente, en el que el -S- del grupo sustituyente  $-(CH_2)_{1-4}-S-R^6$  se oxida para dar el grupo -SO- o -SO<sub>2</sub>- correspondiente.

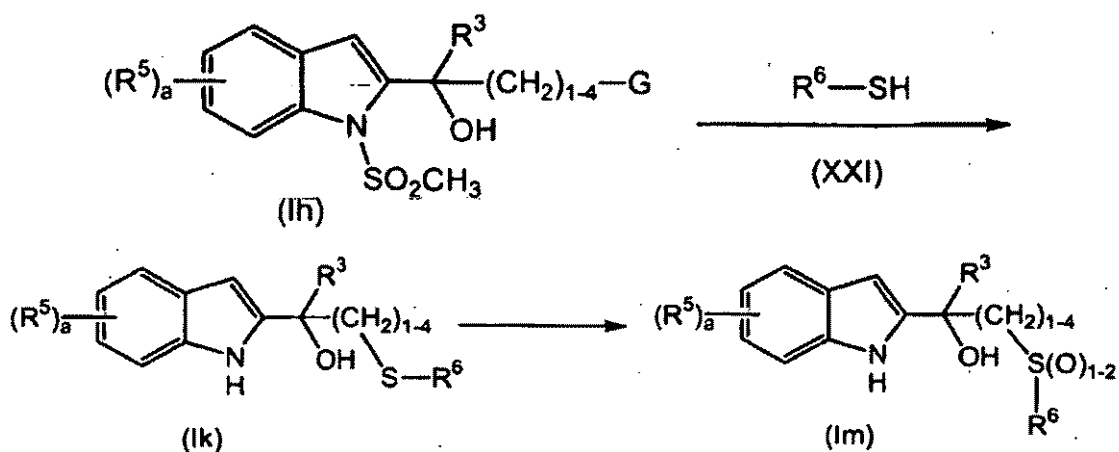
20 Un experto en la materia reconocerá además que los compuestos de fórmula (III), en la que R<sup>2</sup> es  $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_{0-2}-R^6$  pueden prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 5 mediante sustitución de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XX)



por el compuesto de fórmula (VII).

25 Un experto en la materia reconocerá además que compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (III) en las que R<sup>2</sup> se selecciona entre  $-(CH_2)_{1-4}-O-R^6$ ,  $-(CH_2)_{1-4}-NH-R^6$  o  $-(CH_2)_{1-4}-N(\text{alquilo inferior})-R^6$  pueden prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento indicado anteriormente en el Esquema 5 seleccionando y sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), en la que G está reemplazado con un grupo  $-O-R^6$ ,  $-NH-R^6$  o  $-N(\text{alquilo inferior})-R^6$ , respectivamente.

30 El compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en  $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_{0-2}-R^6$  y en el que R<sup>6</sup> es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido puede prepararse como alternativa a partir del compuesto correspondiente de fórmula (Ih), en la que G es Cl, de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 6.



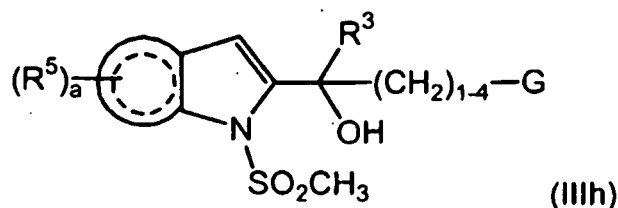
Esquema 6



5 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Ih), en la que G es Cl, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como NaOCH<sub>3</sub>, NaO(alquilo inferior), TEA y similares, en un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, THF y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ik).

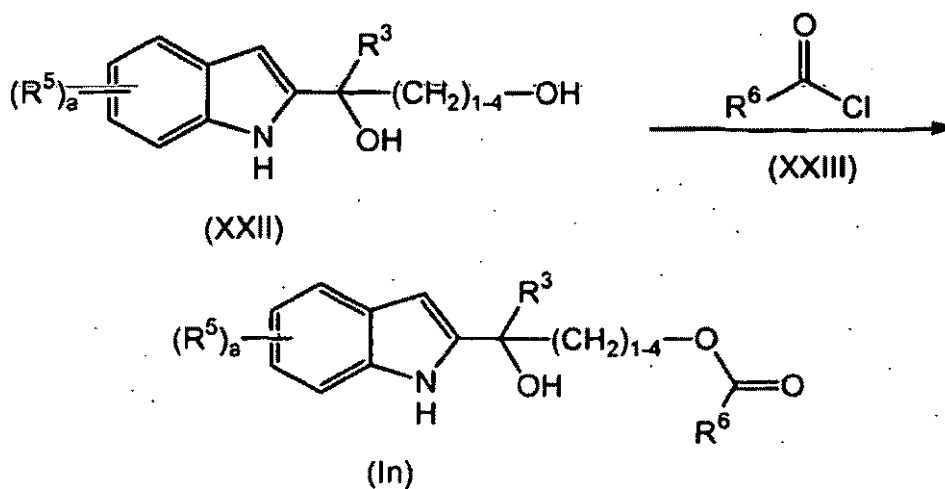
El compuesto de fórmula (Ik) se hace reaccionar con un agente de oxidación seleccionado adecuadamente, tal como OXONE®/TBAHS, mCPBA y similares, en un disolvente orgánico o mezclas de los mismos, tal como acetato de etilo/agua, metanol/agua, DCM, acetato de etilo y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Im).

10 Un experto en la materia reconocerá además que compuestos de fórmula (III), en la que R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>6</sup> pueden prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 6 mediante sustitución de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IIIh)



en la que G es Cl, por el compuesto de fórmula (IIIh).

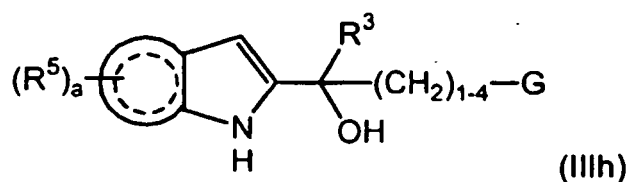
15 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-O-C(O)-R<sup>6</sup> puede prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 7.



Esquema 7

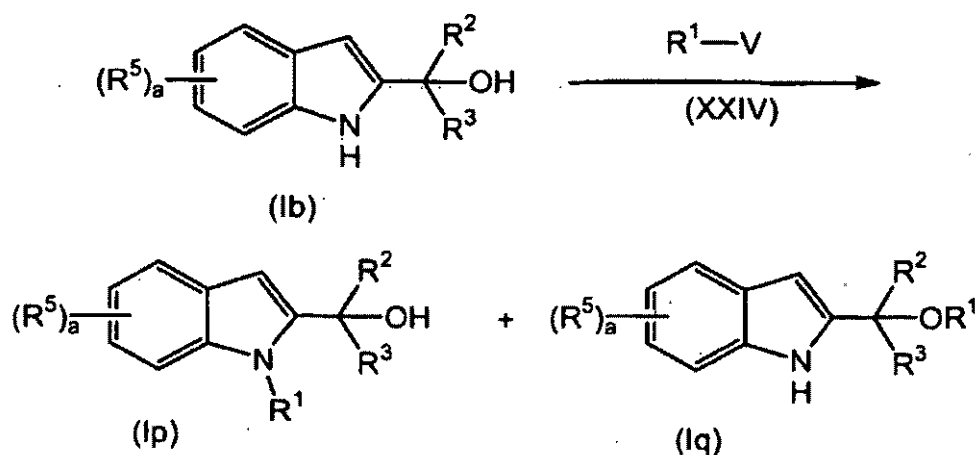
20 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXII) (preparado como se ha descrito anteriormente en el Esquema 5, desprotegiendo un compuesto de fórmula (Ih), en la que G es OTBS) se hace reaccionar con un cloruro de ácido adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (XXIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de una base orgánica, preferentemente, una base de amina terciaria, tal como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, DCM, acetonitrilo y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (In).

25 Un experto en la materia reconocerá además que compuestos de fórmula (III), en la que R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-O-C(O)-R<sup>6</sup> pueden prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 7 mediante sustitución de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IIIh)



en la que G es OTBS, por el compuesto de fórmula (Ih).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es distinto de hidrógeno o en la que R<sup>7</sup> es distinto de hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 8.



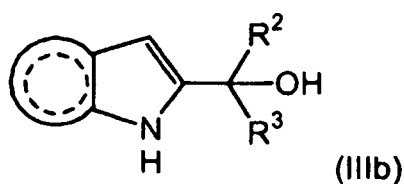
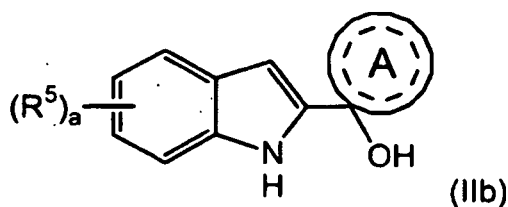
Esquema 8

5

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Ib), se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIV), en la que V es Br, Cl o I, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos en presencia de una base, tal como t-butóxido potásico, hidruro sódico y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, DMF, DMAC y similares, para producir una mezcla de los compuestos correspondientes de fórmula (Ip) y (Iq).

10

Un experto en la materia reconocerá además que compuestos de fórmula (II) y compuestos de fórmula (III) en las que R<sup>1</sup> es distinto de hidrógeno o R<sup>7</sup> es distinto de hidrógeno, pueden prepararse de forma similar de acuerdo con los procedimientos indicados en el Esquema 8, con sustitución de compuestos adecuadamente sustituidos de fórmula (IIb) o (IIIb)



15

por el compuesto de fórmula (Ib).

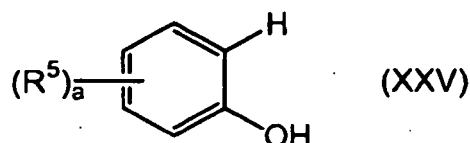
Un experto en la materia reconocerá además que compuestos de fórmula (I), compuestos de fórmula (II) y/o compuestos de fórmula (III), en las que b es distinto de 0 y/o en la que c es distinto de 0 pueden prepararse de forma similar, de acuerdo con cualquiera de los procedimientos indicados en los Esquemas 2-8 seleccionando y sustituyendo reactivos adecuadamente sustituidos por los que se describen en el presente documento.

5

Los compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (II) en las que X es O pueden prepararse de forma similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, con selección y sustitución de adecuadas del material de partida adecuado.

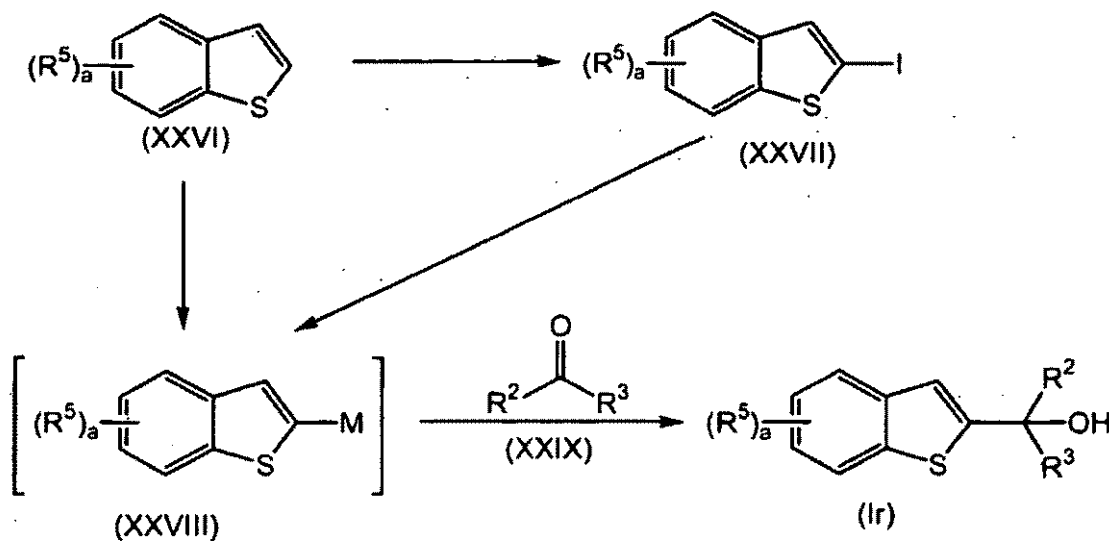
Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 1 sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXV)

10



por el compuesto de fórmula (V).

Los compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (II), en la que X es S pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 9.



Esquema 9

15

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXVI); un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con yodo o una fuente de yodo, de acuerdo con procedimientos conocidos (por ejemplo, J. Het. Chem., 15(2), 1978, pp337-342), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXVII).

20

El compuesto de fórmula (XXVI) o el compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar de acuerdo con procedimientos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXVIII), en la que M es Li, Mg, Zn, Cu y similares, y en la que el compuesto de fórmula (XXVIII) preferentemente no se aísla. El compuesto de fórmula (XXVIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIX), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, de acuerdo con procedimientos conocidos (por ejemplo, J. Med. Chem., 46(4), 2003, pág. 532-541) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ir).

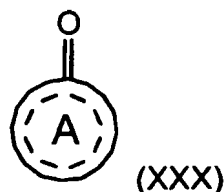
25

Un experto en la materia reconocerá los compuestos de fórmula (I), en la que X es S y en los que R<sup>4</sup>, b y/o c son distintos de hidrógeno y 0, respectivamente, pueden prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 9 anterior seleccionando y sustituyendo reactivos adecuadamente sustituidos por los compuestos de fórmula (XXVI).

30

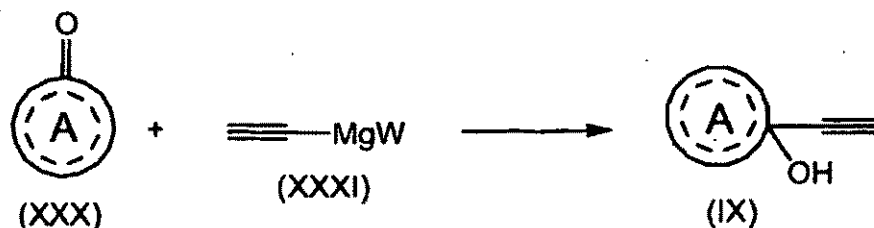
Un experto en la materia reconocerá además que compuestos de fórmula (II), en los que X es S pueden prepararse

de forma similar de acuerdo los procedimientos indicados en el esquema 9 anterior seleccionando y sustituyendo una cetona cíclica adecuadamente sustituida, por ejemplo un compuesto de fórmula (XXX)



por el compuesto de fórmula (XXIX).

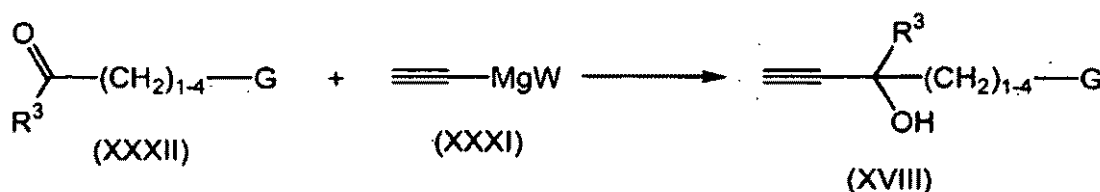
- 5 Los compuestos de fórmula (IX) son compuestos conocidos o compuestos que pueden prepararse por procedimientos conocidos. Por ejemplo, compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 10.



Esquema 10

- 10 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXX), un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXI), en la que W es Br, Cl o I, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en un disolvente orgánico anhidro, tal como THF, éter dietílico y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX).

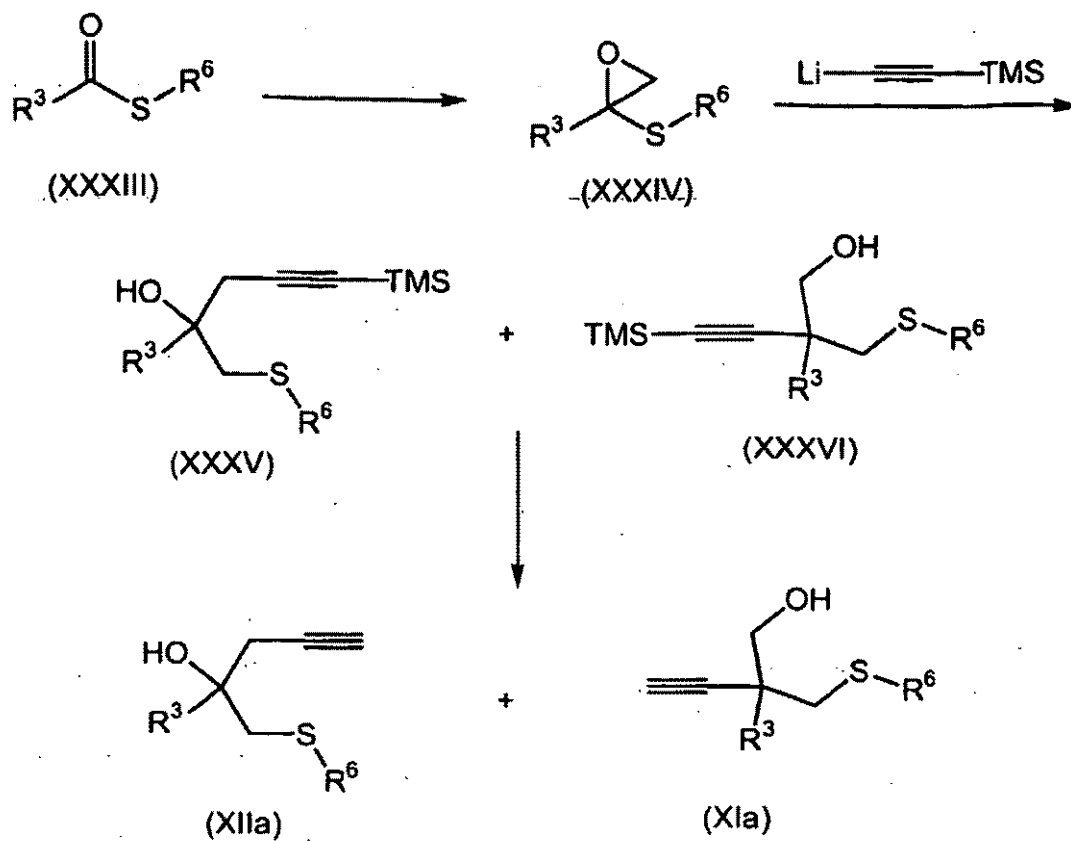
- 15 Los compuestos de fórmula (XVIII) con compuestos conocidos o compuestos que pueden prepararse por procedimientos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XVIII) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 11.



Esquema 11

- 20 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXXII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en la que G se selecciona entre el grupo que consiste en H, Cl, OTBS y S-R<sup>6</sup>, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXI), en la que W es Br, Cl o I, un compuesto conocido, en un disolvente orgánico anhidro, tal como THF, éter dietílico y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVIII).

Los compuestos de fórmula (XI) y los compuestos de fórmula (XII), en la que R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-S-R<sup>6</sup> pueden prepararse como alternativa de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 12.



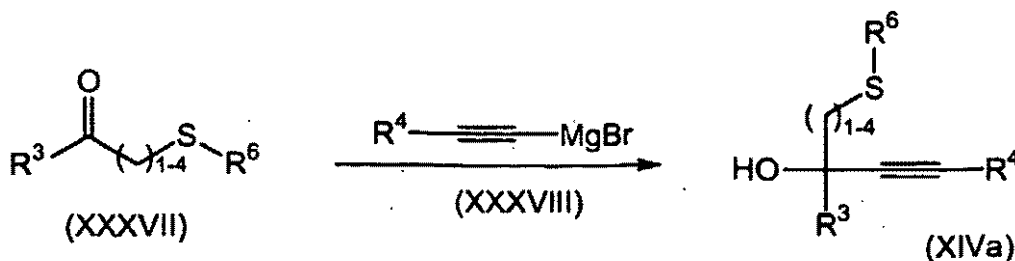
Esquema 12

5 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXXIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con  $(CH_3)_3Si$ , en presencia de una base, tal como hidruro sódico, hidruro potásico y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMF, DMSO y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXIV).

El compuesto de fórmula (XXXIV) se hace reaccionar con  $Li-C\equiv C-TMS$ , un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos (por ejemplo, haciendo reaccionar  $HCC-TMS$  con butil-litio), para producir una mezcla del compuesto de fórmula (XXXV) y (XXXVI).

10 El compuesto de fórmula (XXXV) y/o el compuesto de fórmula (XXXVI) (aislado o en una mezcla) se hace reaccionar con un reactivo tal como TBAF,  $K_2CO_3$ ,  $NaO$  (alquilo inferior) y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, metanol, etanol y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa) y/o el compuesto correspondiente de fórmula (XIa) (aislado o en una mezcla), respectivamente.

Los compuestos fórmula (XIV), en la que  $R^2$  es  $-(CH_2)_{1-4}-S-R^6$  pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 13.



Esquema 13

15

El compuesto de fórmula (XXXVII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos

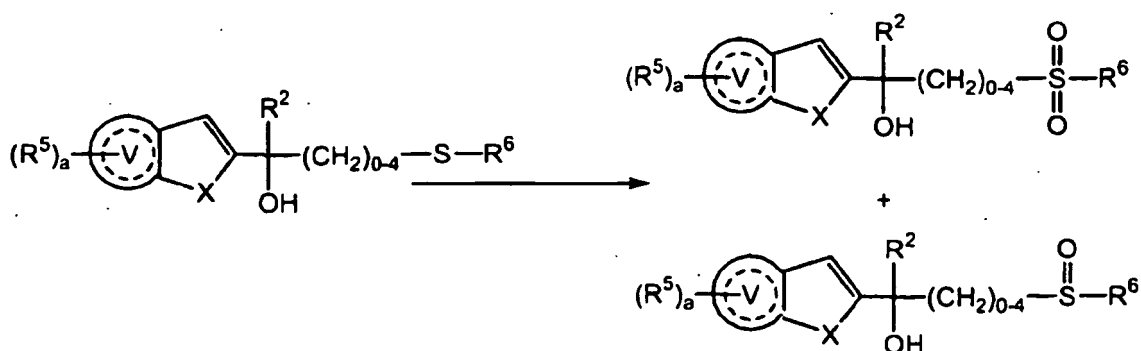
conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXXVIII), un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos, en un disolvente orgánico anhidro, tal como THF, éter dietílico y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIVa).

- 5 Los siguientes Procedimientos Generales se indican para ayudar en la comprensión de la invención, proporcionando ejemplos para completar las etapas seleccionadas en la síntesis del compuesto de la presente invención. Estos procedimientos sintéticos no pretenden y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna forma que se expone en las reivindicaciones que les siguen después. En los esquemas generales descritos a continuación,



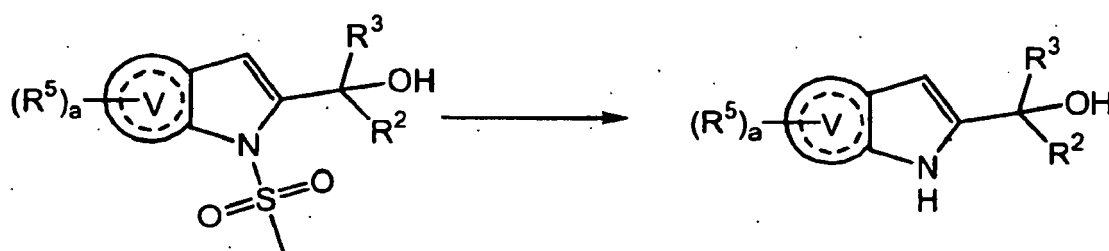
representa fenilo o estructura de anillo heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos átomos de N.

10 **Ejemplo A - Oxidación**

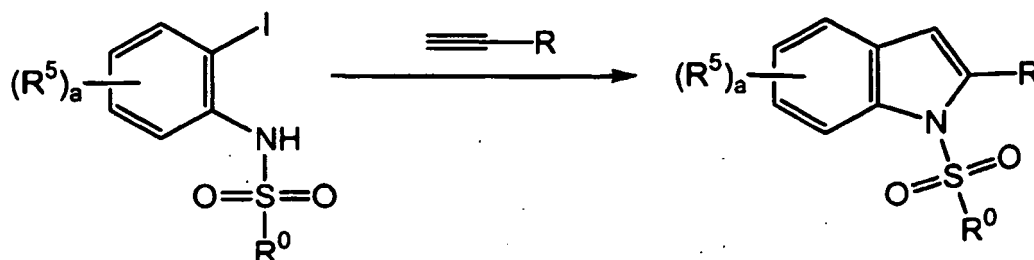


- 15 Un sulfuro adecuadamente sustituido se disolvió en una mezcla 1:1 de diclorometano y agua y se agitó rápidamente. Una cantidad catalítica de sulfato ácido de tetrabutilamonio se empleó como catalizador de transferencia de fase (PTC) y se añadió a la solución en una cantidad de aproximadamente 1% y aproximadamente 20%. A continuación, se añadieron 3 equivalentes de OXONE® y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y/o solución al 10% de tiosulfato sódico, después salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un residuo que purificó por cromatografía en columna.

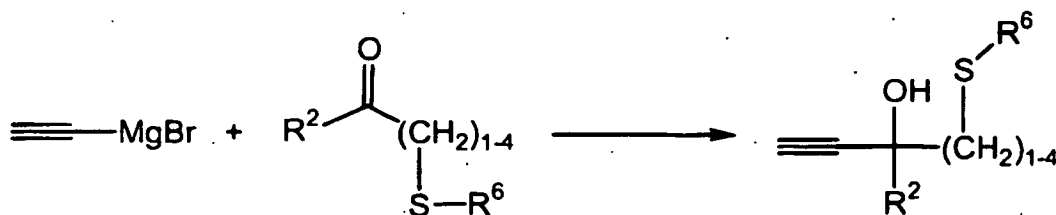
**Ejemplo B - Desprotección**



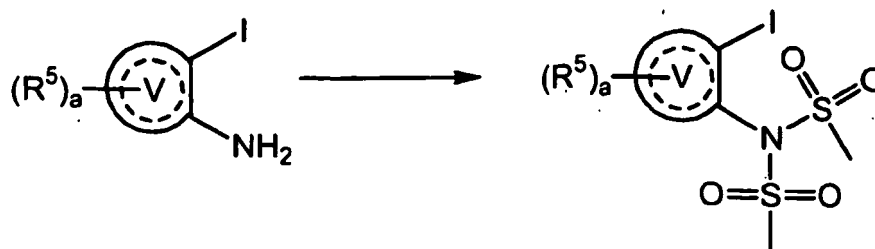
- 20 Un derivado o intermedio de indol protegido adecuadamente sustituido se disolvió en metanol y de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes de solución de hidróxido sódico (1 a 4 M) o hidróxido de litio disuelto en una cantidad mínima de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, se dejó que la reacción se realizara de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente durante una noche y después la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la solución se acidificó con solución 1 N de ácido clorhídrico. La solución acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico y los extractos de éter dietílico se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna.
- 25

**Ejemplo C - Sonogashira**

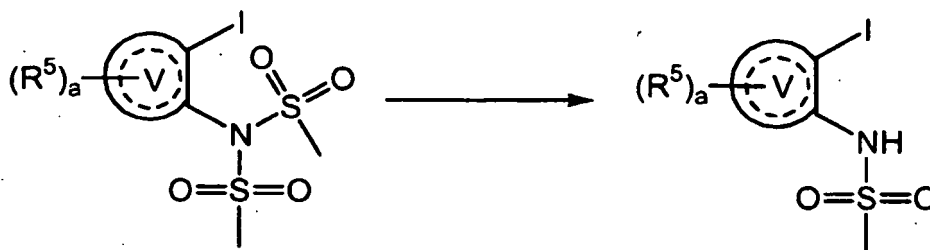
- Una anilina protegida adecuadamente sustituida con  $R^0$  (en la que  $R^0$  es un alquilo inferior, tal como metilo, fenilo o toliilo) se añadió a un matraz de fondo redondo junto con aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en moles de de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y de aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en mol de yoduro de cobre. El matraz se equipó con un septo unido a una entrada de argón, nitrógeno o una entrada de gas inerte alternativo. El disolvente - tetrahidrofurano o dimetilformamida - se añadió mediante una jeringa seguido de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 equivalentes de trietilamina o dietilamina. La solución se agitó durante aproximadamente 1 a aproximadamente 30 minutos y un alqueno adecuadamente sustituido se añadió, tanto puro como en una pequeña cantidad del disolvente usado en la reacción. Las reacción se dejó continuar durante aproximadamente 3 a aproximadamente 24 horas. La solución se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

**Ejemplo D - Alquino**

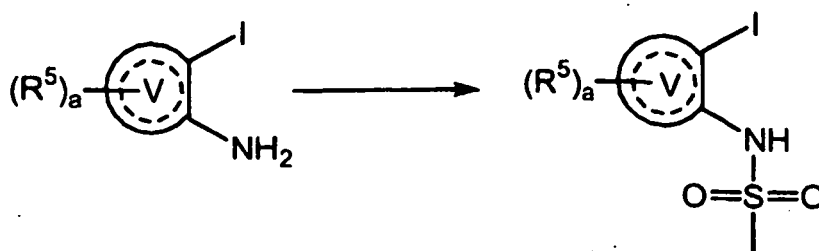
- Una solución 0,5 M de bromuro de etinilmagnesio se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de argón. Una cetona adecuadamente sustituida se añadió lentamente en porciones mediante una jeringa y la reacción se permitió continuar durante una hora. Una solución de cloruro de amonio saturado se añadió a la reacción y se extrajo dos veces con éter etílico. Los extractos de éter etílico se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite. El aceite se purificó usando a Kugelrohr o por cromatografía en columna.

**Ejemplo E – Anilina protegida con yodo: Procedimiento de Piridina, Etapa 1**

- Una anilina adecuadamente sustituida o derivado se disolvió en piridina. Se añadieron aproximadamente 5 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se evaporó al vacío, se añadió acetato de etilo al residuo y después se decantó. Esto se realizó varias veces. Los lavados se combinaron y después se lavaron con agua, solución 1 N de ácido clorhídrico, agua y salmuera, después se combinaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un sólido.

**Ejemplo F – Anilina protegida con yodo: Procedimiento de piridina, etapa 2**

Una solución de un derivado de bismetanosulfonato adecuadamente sustituido en metanol se calentó a aproximadamente 50 °C en un baño de agua. Se añadió hidróxido de litio o hidróxido sódico (aproximadamente 1,5 equivalentes) en una cantidad mínima de agua. La solución se agitó durante aproximadamente dos horas a aproximadamente 50 °C y después se dejó continuar durante una noche a aproximadamente temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y se añadió agua. La solución se acidificó con solución 1 N de ácido clorhídrico y un sólido se precipitó. El sólido se retiró por filtración y se lavó con agua y pentano. Después, el sólido se recogió en acetato de etilo o éter dietílico y la solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir un sólido.

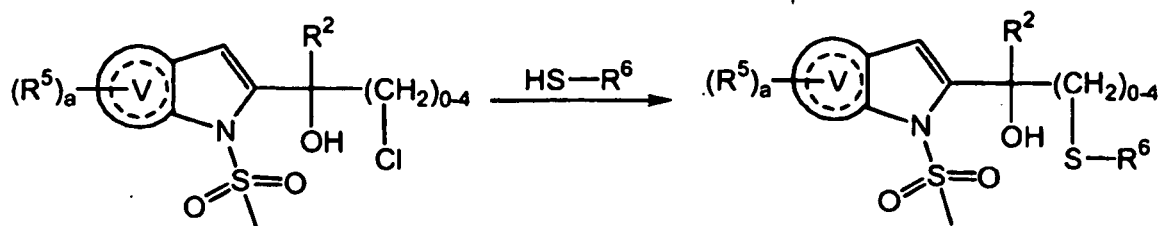
**Ejemplo G – Anilina protegida con yodo: Ruta de t-butóxido potásico**

Una yodoanilina adecuadamente sustituida o derivado se disolvió en THF y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota t-butóxido potásico (1,0M en THF) (aproximadamente 3,2 equivalentes) mediante una jeringa en porciones durante aproximadamente una hora y media. La solución se agitó durante aproximadamente una hora y media y se añadieron de una sola vez 1,6 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se dejó proceder durante una noche. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 N a la solución y después se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un residuo que se purificó por cromatografía en columna según fue necesario.

**Ejemplo H - yodación**

Una anilina adecuadamente sustituida o derivado se disolvió en una mezcla 1:1 de THF y metanol. Después, se añadieron aproximadamente 1,1 equivalentes de N-yodosuccinimida, seguido de la adición de aproximadamente 5% en moles de ácido p-toluenosulfónico monohidrato. La solución se agitó durante una noche, después se concentró y se añadió éter dietílico. La solución se lavó dos veces con agua para retirar succinimida, después se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir un sólido que se trituró con pentano o hexanos para retirar yodo. Después, el sólido se filtró de nuevo y se lavó con pentano o hexanos y se secó.



**Ejemplo I – Desplazamiento de sulfuro**

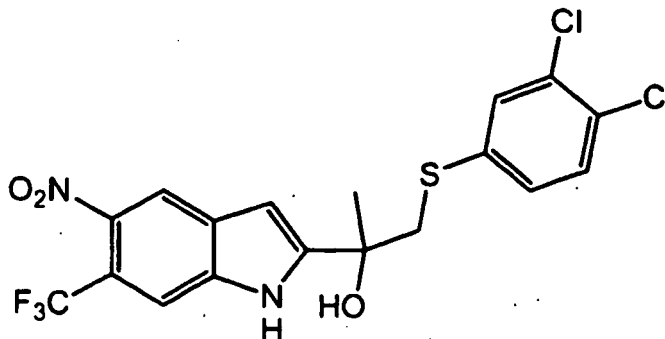
5 Un cloruro de alquilo adecuadamente sustituido se disuelve en metanol. El anión del arilitio sustituido se preparó disolviendo el tiol en aproximadamente una cantidad equimolar de metóxido sódico 0,5 M en metanol. La solución de tiolato (aproximadamente 2 equivalentes) se añadió al cloruro de alquilo en metanol y se agitó durante una noche. La solución se concentró y se añadió HCl 1 N, seguido de la extracción dos veces con éter etílico. Los extractos de éter se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

10 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención y no pretenden ser ni deben interpretarse de ninguna forma como limitantes de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

En los Ejemplos siguientes, algunos productos sintéticos pueden enumerarse como que se han aislado en forma de un residuo. Un experto en la materia entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

15 **Ejemplo 1**

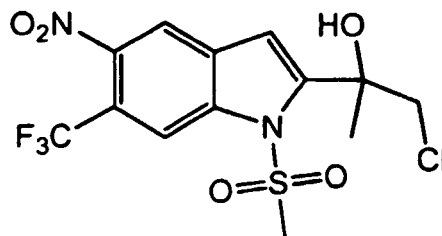
1-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol



20 A una solución de 1-cloro-2-(1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol (1,0 g, 2,5 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió 3,4-diclorobencenotiol (0,64 ml, 5,0 mmol) seguido de metóxido sódico 0,5 M en metanol (10 ml, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente el disolvente se evaporó, se añadió agua y la solución se acidificó con una solución 1 N de HCl. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite de color amarillo. El material en bruto (aceite) se purificó tres veces por cromatografía en columna. Los sistemas de disolventes usados en la purificación fueron de la siguiente disposición: éter dietílico al 5% en diclorometano, éter dietílico al 1% en diclorometano y éter dietílico al 60% en pentano. El primer producto que se desprendió fue el sulfuro terciario del compuesto del título en forma de un subproducto. El segundo producto recogido de la columna fue el compuesto del título, un sólido de color amarillo.

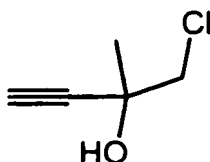
25 MH- 1 = 464, MH+ 23 = 4 88

30

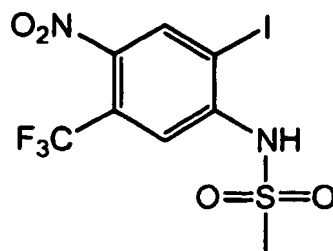
**Ejemplo 2**1-Cloro-2-(1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadieron N-(2-yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (4,3 g, 10,48 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,74 g, 1,048 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,40 g, 2,096 mmol). Los sólidos se disolvieron en tetrahidrofurano (100 ml) y trietilamina (2,2 ml, 15,72 mmol). Después, la mezcla de reacción se evacuó usando un adaptador equipado al matraz conectado a un colector de distribución con líneas de nitrógeno y vacío. Se burbujeó argón en la solución. Después, el matraz se cargó con nitrógeno y el procedimiento se repitió cinco veces. Después, a la mezcla de reacción se le añadió 1-cloro-2-metil-but-3-in-2-ol en una pequeña cantidad de tetrahidrofurano (1,61 g, 11,53 mmol). La reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y se añadió éter dietílico. Se observó que algo de material se había derramado. La mezcla se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con éter dietílico. El filtrado se evaporó y el residuo se preabsorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano al 70% en pentano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

15 MH-1 =321, (pérdida del grupo protector de metanosulfonilo en el anillo indol)

**Ejemplo 3**1-Cloro-2-metil-but-3-in-2-ol

20 Una solución de bromuro de etinil magnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 200 ml, 100 mmol) se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de argón. Se añadió en porciones cloroacetona (8 ml, 100 mmol) usando una jeringa. La solución se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La reacción se sometió a tratamiento añadiendo una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). La solución se extrajo dos veces con éter dietílico y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron dando un aceite de color pardo. El aceite se purificó en un Kugelrohr según se elevaba lentamente la temperatura del horno a 70 °C al vacío. Se usaron dos perillas de goma para recoger el destilado, que se recogió para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

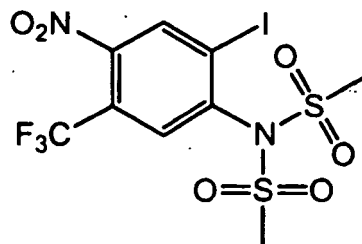
**Ejemplo 4**M-(2-Yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida

30 Una solución de N-(2-yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenil)-bismetanosulfonamida (18,85 g, 38,61 mmol) en metanol (250 ml) se calentó a 50 °C en un baño de agua. Se añadió hidróxido de litio (1,39 g, 57,92 mmol) en una cantidad mínima de agua. La solución se agitó durante 2 horas, manteniendo la temperatura entre 50 y 60 °C, después se

- agitación durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por evaporación y se añadió agua. El agua se decantó dejando un aceite de color pardo. El agua se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico concentrado. Se formó un sólido de color blanquecino, se filtró, se lavó con agua y pentano y se secó. El sólido se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.  
MH- = 409

### Ejemplo 5

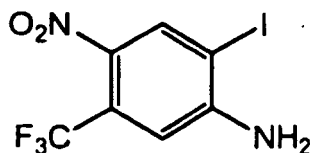
#### M-(2-Yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenil)-bismetanosulfonamida



- 10 A una solución de 2-yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenilamina (23,4 g, 70,5 mmol) en piridina (80 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (27,3 ml, 352,5). La reacción se dejó continuar durante una noche a temperatura ambiente. La piridina se evaporó y se añadió varias veces acetato de etilo al residuo y se retiró por decantación para producir un sólido de color pardo. Después, el sólido de color pardo se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. Los lavados combinados se lavaron con agua, solución 1 N de ácido clorhídrico, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

### Ejemplo 6

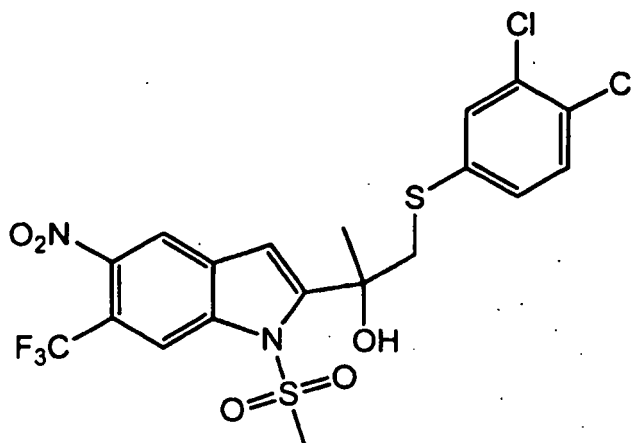
#### 2-Yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenilamina



- 20 Se disolvió 5-amino-2-nitrobenzotrifluoruro (16,25 g, 78,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (100 ml) y a esta solución se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,18 g, 0,95 mmol) y N-yodosuccinimida (17,8 g, 78,8 mmol). La solución se agitó durante todo el día. Después, se añadieron N-yodosuccinimida (0,78 g, 3,47 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,2 g, 1,05 mmol) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución se concentró al vacío a un pequeño volumen. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y un sólido de color pardo se retiró por precipitación. El sólido se filtró y se lavó con agua, después se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y éter dietílico (60 ml). La solución orgánica se lavó con solución al 10% de tiosulfato sódico (50 ml). Esto creó una emulsión que se aligeró añadiendo éter dietílico y agua y filtrando el material sin disolver. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución al 10% de tiosulfato sódico (50 ml), después se añadió agua a la fase acuosa y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo que se secó al vacío.  
MH- =331

**Ejemplo 7**

1-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-2-(1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

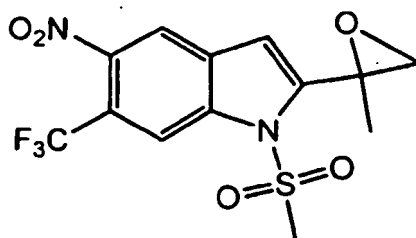


5 Se preparó una solución de 3,4-diclorobenzenotiol (0,04 ml, 0,29 mmol) en DMF (3 ml). A esta solución se le añadió diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) después de lo cual la solución se volvió de color amarillo. Se añadió 1-metanosulfonil-2-(2-metil-oxiranil)-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol (53 mg, 0,145 mmol) en DMF (0,5 ml) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó. Después de 2 horas, la solución se añadió a agua y HCl 1 N. Un sólido de color blanquecino se retiró por filtración, se lavó con agua y se dejó secar. El sólido se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

10 MH+Na = 566

**Ejemplo 8**

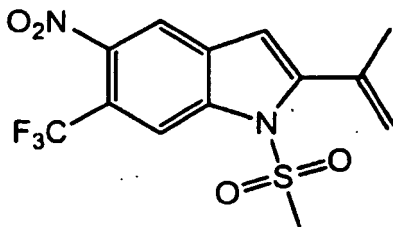
1-Metanosulfonil-2-(2-metil-oxiranil)-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol



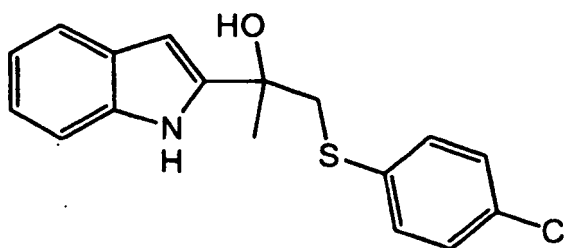
15 Se preparó una solución de 2-isopropenil-1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol (2,55 g, 7,32 mmol) en acetonitrilo (18 ml). Se observó que la mayoría del sólido se disolvía en el acetonitrilo. Se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción dando como resultado algo de turbidez. Se añadió N-bromosuccinimida (1,46 g, 8,20 mmol) seguido de acetonitrilo adicional (5 ml). La reacción se dejó continuar durante una noche. Se añadió agua y la solución se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron produciendo un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter dietílico al 30, 50 y 57% en pentano. Algunas fracciones mixtas con producto se evaporaron y se trituraron con éter dietílico, produciendo el producto del título en forma de un sólido de color blanco que se retiró por filtración.

20 MH+Na = 387  
MH- = 285 (pérdida del grupo metanosulfonilo)

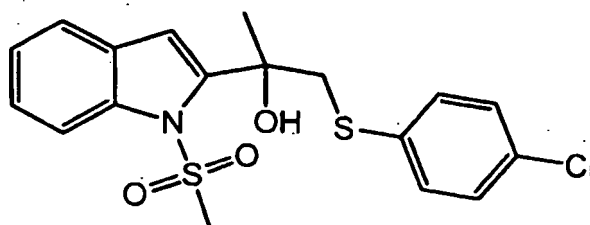
25

**Ejemplo 9**2-Isopropenil-1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol

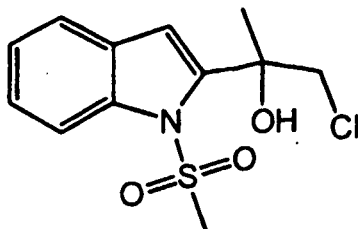
- 5 Este compuesto se preparó usando las condiciones generales de Sonagashira según se ha descrito en el Ejemplo general C, partiendo de N-(2-yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (9,0 g, 21,9 mmol) y 2-metil-1-buten-3-ina (6,25 ml, 65,7 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rojizo-pardo.

**Ejemplo 10**1-(4-Cloro-fenilsulfanil)-2-(1H-indol-2-il)-propan-2-ol

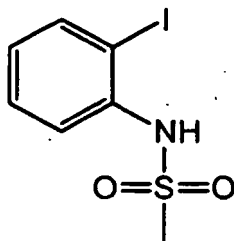
- 10 Se preparó una solución de 1-(4-cloro-fenilsulfanil)-2-(1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol (0,18 g, 0,46 mmol) en metanol (10 ml). Después, se añadió hidróxido sódico 1 M (3,2 ml, 3,2 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción no se había completado después de agitar durante una noche a temperatura ambiente. Después se añadió una solución 3 N de hidróxido sódico y la solución se volvió de color blanco lechoso. La solución se volvió gradualmente transparente. Se añadió éter dietílico y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se lavaron con una solución 1 N de HCl, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron produciendo un producto en bruto.
- 15 El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter dietílico al 30 y 50%/pentano para producir el compuesto del título en forma de un sólido.  
MH=316

**Ejemplo 11**1-(4-Cloro-fenilsulfanil)-2-(1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

- 25 Se preparó una solución de 1-cloro-2-(1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol (0,36 g, 1,25 mmol) en metanol (12 ml). A esta solución se le añadió 4-clorotiofenol (0,36 g, 2,50 mmol) disuelto en una solución 0,5 M de metóxido sódico en metanol (5 ml, 2,50 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se añadió HCl 1 N al residuo. La solución se extrajo dos veces con éter dietílico y los extractos de éter dietílico se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron produciendo un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter dietílico al 30%/pentano para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente. MH+Na = 418

**Ejemplo 12**1-Cloro-2-(1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

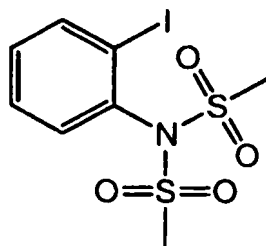
- 5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de Sonagashira como se ha descrito en el Ejemplo General C, partiendo de N-(2-yodo-fenil)-metanosulfonamida (1,65 g, 5,55 mmol) y 1-cloro-2-metil-but-3-in-2-ol (0,79 g, 6,66 mmol) para producir un aceite de color pardo.

**Ejemplo 13**M-(2-Yodo-fenil)-metanosulfonamida

- 10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de piridina, etapa 2 como se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales F, partiendo de N-(2-yodofenil)-bismetanosulfonamida (19,27 g, 51,36 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.  
MH- = 296

**Ejemplo 14**

- 15 M-(2-Yodo-fenil)-bismetanosulfonamida

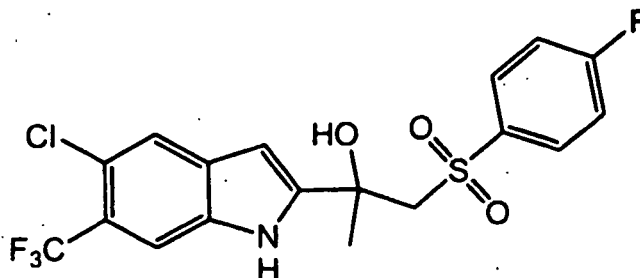


Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de piridina, etapa 1, como se ha descrito en el Ejemplo de Procedimiento General E, partiendo de 2-yodoanilina (20 g, 91,31 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

- 20 MH- = 296, pérdida del grupo metanosulfonilo

**Ejemplo 15**

2-(5-Cloro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-propan-2-ol



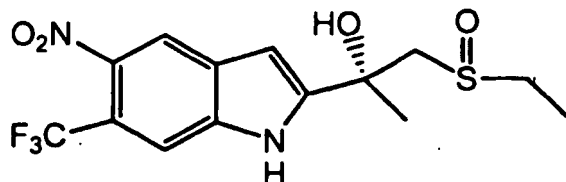
5 A una solución de 2-(5-cloro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(4-fluorofenilsulfanyl)-propan-2-ol (0,42 g, 1,04 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió agua (10 ml). La solución se agitó rápidamente y se añadió sulfato ácido de tetrabutilamonio (12 mg, 0,035 mmol) seguido de OXONE® (1,02 g, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo brillante y se dejó continuar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, dos veces con solución al 10% de tiosulfato sódico y salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se retiró por filtración y el filtrado se concentró, se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter dietílico al 80%/pentano para producir el producto del título en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s a, 1H), 7,75 dd, J = 5,0, 8,8 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,05 (t, J = 8,4, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,71 (d, J = 14,6, 1H), 3,65 (d, J = 14,5, 1H), 1,85 (s, 3H)

10

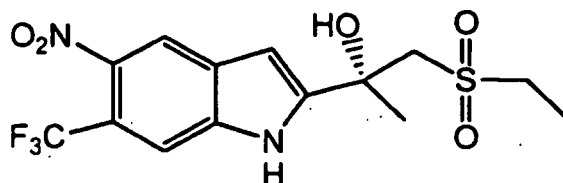
15 MH- = 434,

**EJEMPLO 16**

1-Etanosulfonil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol y 1-Etanosulfonil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

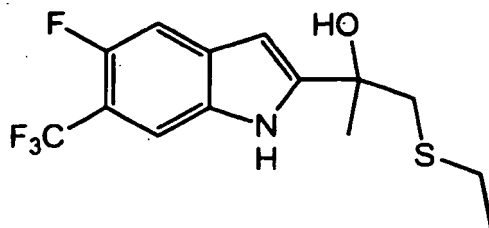


20 y



25 Estos compuestos se prepararon usando el procedimiento general de oxidación que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales A, empleando menos OXONE® (0,35 g, 0,57 mmol). El material de partida fue 1-etilsulfanyl-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol (la estereoquímica asignada es R) (0,4 g, 1,1 mmol). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol al 3% en éter dietílico. El primer compuesto que se desprendió fue el Compuesto N° 156, que se aisló en forma de un sólido. MH+23 = 403

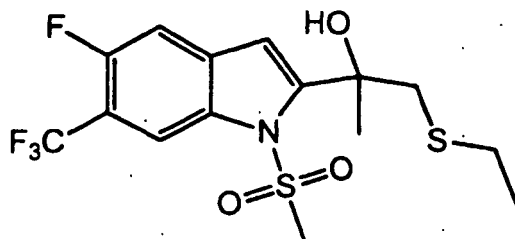
El siguiente compuesto que se desprendió de la columna fue el Compuesto N° 155, que se aisló en forma de un sólido. MH+23 = 387

**Ejemplo 17**1-Etilsulfanil-2-(5-fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

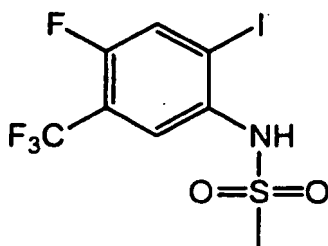
- 5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de desprotección que se ha descrito en el Ejemplo General de Procedimiento B. El material de partida que se usó fue 1-etilsulfanil-2-(5-fluoro-1-metanosulfonyl-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol (0,8 g, 2,0 mmol) y la base que se usó fue hidróxido sódico 4 M (1 ml, 4,0 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido. MH+ = 304 que es una pérdida de agua

**Ejemplo 18**

- 10 1-Etilsulfanil-2-(5-fluoro-1-metanosulfonyl-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

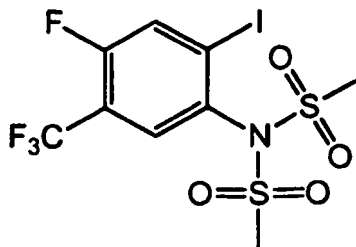


- 15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de Sonagashira que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales C. El material de partida fue N-(4-fluoro-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (0,77 g, 2,0 mmol) y 1-etilsulfanil-2-metil-but-3-in-2-ol (0,29 g, 2,0 mmol), que se hizo reaccionar para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color dorado. MH+Na = 422

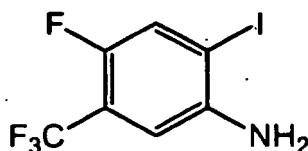
**Ejemplo 19**M-(4-Fluoro-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida

- 20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de piridina, etapa '2 como se ha descrito en el Ejemplo General de Procedimiento F. El material de partida fue N-(4-fluoro-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-bismetanosulfonamida (8,2 g, 17,8 mmol) que se hizo reaccionar para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. MH- = 382

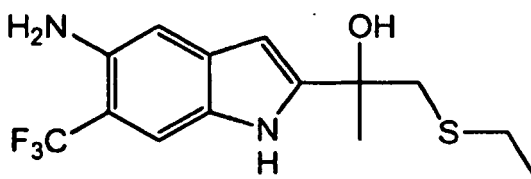


**Ejemplo 20**M-(4-Fluoro-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-bismetanosulfonamida

5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de piridina, etapa 1 como se ha descrito en el Ejemplo General de Procedimiento E. El material de partida que se usó fue 4-fluoro-2-yodo-5-trifluorometil-fenilamina (5,6 g, 18,36 mmol), que se hizo reaccionar para producir el compuesto del título en forma de un sólido. MH- = 382, pérdida del grupo metanosulfonilo

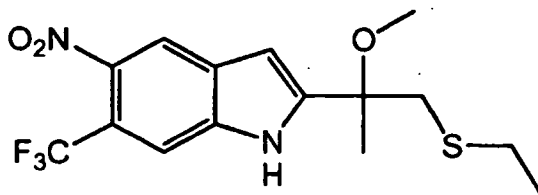
**Ejemplo 21**4-Fluoro-2-yodo-5-trifluorometil-fenilamina

10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de yodación, como se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales H, para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color rojizo-pardo. MH+ = 306

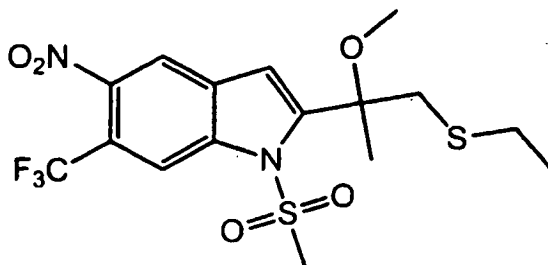
**Ejemplo 22**15 2-(5-Amino-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-etilsulfanil-propan-2-ol

20 Se preparó una solución de 1-etilsulfanil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol(0,35 g, 1,0 mmol) en etanol (20 ml). Después, a la solución se le añadió una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se añadió indio (1,15 g, 10 mmol) y la reacción se calentó a reflujo. Después de una hora y media la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con agua y éter dietílico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un residuo. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter dietílico/hexanos 1:1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido. MH+=319

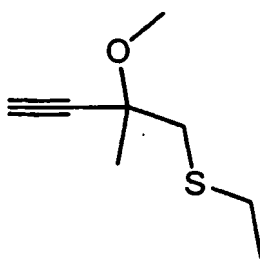
25

**Ejemplo 23**2-(2-Etilsulfanil-1-metoxi-1-metil-etil)-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol

5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de desprotección, como se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales. El material de partida que se usó fue 2-(2-etilsulfanil-1-metoxi-1-metil-etil)-1-metanosulfonil-5-nitro-6-tri-fluorometil-1H-indol (0,17 g, 0,39 mmol). La base que se usó fue hidróxido sódico 4 N (0,19 ml, 0,77 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. M+23 = 385

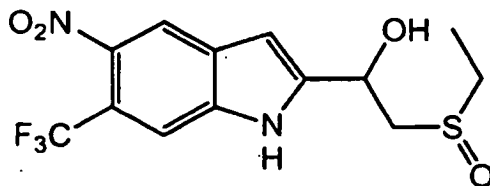
**Ejemplo 24**2-(2-Etilsulfanil-1-metoxi-1-metil-etil)-1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol

10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento convencional de Sonagashira que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales C. El material de partida fue N-(2-yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (0,34 g, 0,82 mmol) y 4-etilsulfanil-3-metoxi-3-metil-but-1-ina (0,13 g, 0,82 mmol), que se hizo reaccionar para producir el compuesto del título en forma de una película de color amarillo.

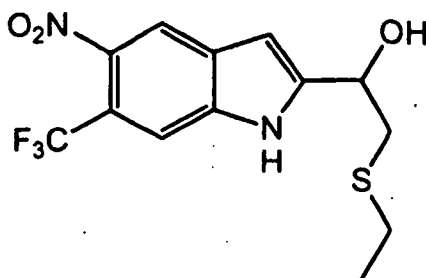
**Ejemplo 25**4-Etilsulfanil-3-metoxi-3-metil-but-1-ina

20 Se añadió 1-etilsulfanil-2-metil-but-3-in-2-ol (0,29 g, 2,0 mmol) a una mezcla de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 88 mg, 2,2 mmol) en dimetilformamida (5 ml) en atmósfera de argón. Después, se añadió yodometano (0,12 ml, 2,0 mmol) a la mezcla de reacción mediante una jeringa y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un líquido transparente.

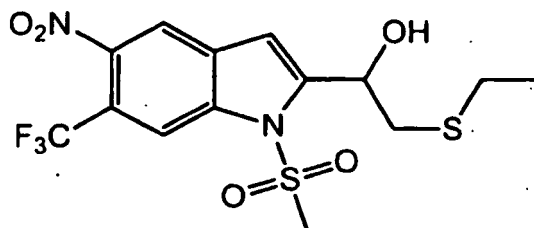
25 No se determinó la masa del producto.

**Ejemplo 26**2-Etanosulfanil-1-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-etanol

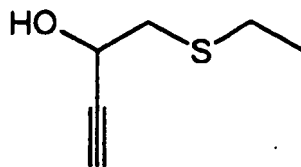
- 5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de oxidación que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales B, partiendo de 2-etilsulfanil-1-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-etanol (0,36 g, 1,08 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido. MH+23(Na) = 373, MH- = 349

**Ejemplo 27**2-Etilsulfanil-1-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-etanol

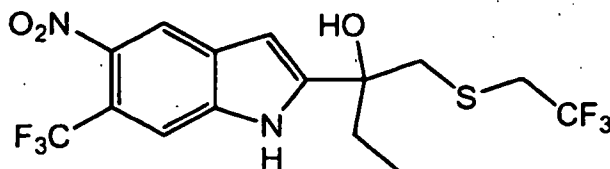
- 10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de desprotección descrito el Ejemplo de Procedimientos Generales B, partiendo de 2-etilsulfanil-1-(1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-etanol (1,52 g, 3,69 mmol) e hidróxido sódico 4 M como base (1,8 ml, 7,38 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo brillante. MH- = 333, MH+23(Na) = 357.

**Ejemplo 28**2-Etilsulfanil-1-(1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-etanol

- 20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de Sonagashira que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales C, partiendo de N-(2-yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (1,89 g, 4,6 mmol) y 1-etilsulfanil-but-3-in-2-ol (0,6 g, 4,6 mmol), que se hizo reaccionar para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MH+23(Na) = 435

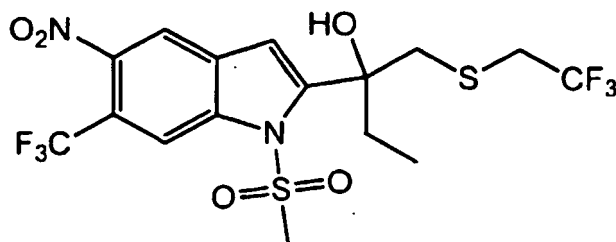
**Ejemplo 29**Etilsulfanil-but-3-in-2-ol

5 Este compuesto se preparó a partir del procedimiento de alquino general que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales D, partiendo de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M (25 ml, 12,58 mmol) y etilsulfanil-acetaldehído (1,31 g, 12,58 mmol), que se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

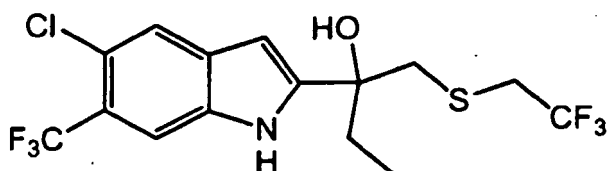
**Ejemplo 30**2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-butan-2-ol

10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento de desprotección convencional, como se ha descrito en Ejemplo General de Procedimiento B, partiendo de 2-(1-metanosulfonyl-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-butan-2-ol (0,65 g, 1,31 mmol) y usando hidróxido sódico 4 N como base (1 ml, 4,0 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

15 MH=415, MH+23 = 439

**Ejemplo 31**2-(1-Metanosulfonyl-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-butan-2-ol

20 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de Sonogashira que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales C, haciendo reaccionar N-(2-yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (0,62 g, 1,5 mmol) y 3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanilmetil)-pent-1-in-3-ol (0,32 g, 1,5 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. MH+23 = 517, MH- = 415, pérdida del grupo metanosulfonilo

**Ejemplo 32**2-(5-Cloro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-butan-2-ol

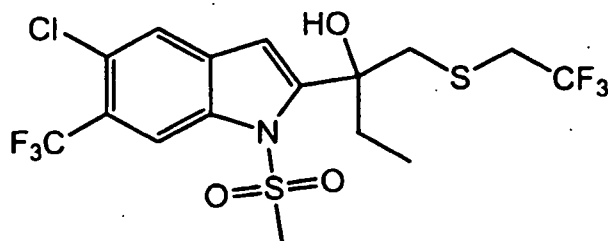
25

Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de desprotección, que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales B, haciendo reaccionar 2-(5-cloro-1-metanosulfonyl-6-trifluorometil-1H-indol-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-butan-2-ol (0,24 g, 0,50 mmol) y usando hidróxido sódico 4 N como base (0,37 ml, 0,50 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color amarillo.

5 MH- = 404

### **Ejemplo 33**

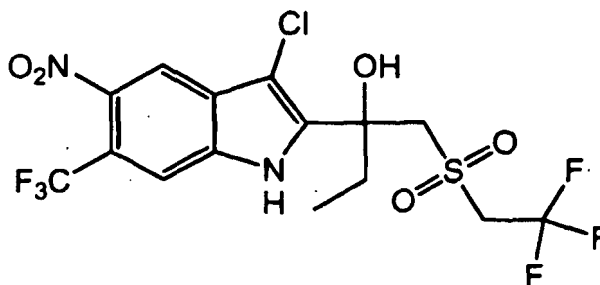
2-(5-Cloro-1-metanosulfonyl-6-trifluorometil-1H-indol-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-butan-2-ol



10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento convencional de Sonagashira que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales C, haciendo reaccionar N-(4-cloro-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (0,60 g, 1,5 mmol) y 3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanilmetil)-pent-1-in-3-ol (0,32 g, 1,5 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. MH- = 404, pérdida del grupo metanosulfonyl

### **Ejemplo 34**

2-(3-Cloro-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonyl)-butan-2-ol

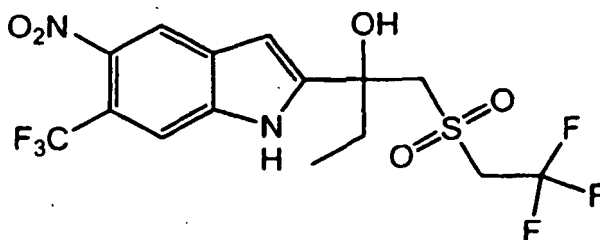


15 Se preparó una solución de 2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonyl)-butan-2-ol (100 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). A esta solución se le añadió N-clorosuccinimida (33 mg, 0,25 mmol). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la solución se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en éter dietílico y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

20 MH+23 = 505, MH- = 481

### **Ejemplo 35**

2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonyl)-butan-2-ol

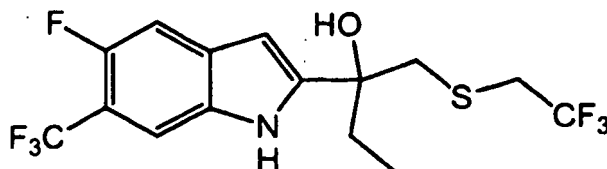


25 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de oxidación que se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales A. El material de partida usado fue 2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoro-etanosulfanil)-butan-2-ol (0,25 g, 0,61 mmol), que se hizo reaccionar para producir el compuesto del título en

forma de un sólido esponjoso de color amarillo.  
M+23 = 471

### Ejemplo 36

2-(5-Fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-butan-2-ol

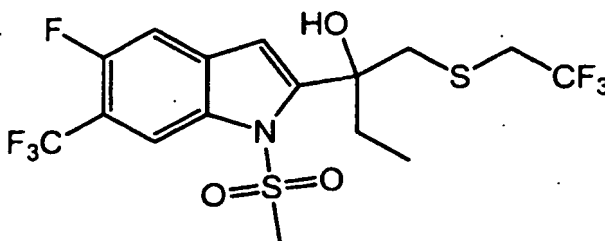


5

Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de desprotección como que se ha en el Ejemplo de Procedimientos Generales B, haciendo reaccionar 2-(5-fluoro-1-metanosulfonil-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-butan-2-ol (0,59 g, 1,26 mmol) y usando hidróxido sódico 4 N como base (1 ml, 4,0 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido. MH- = 388

### Ejemplo 37

2-(5-Fluoro-1-metanosulfonil-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-butan-2-ol



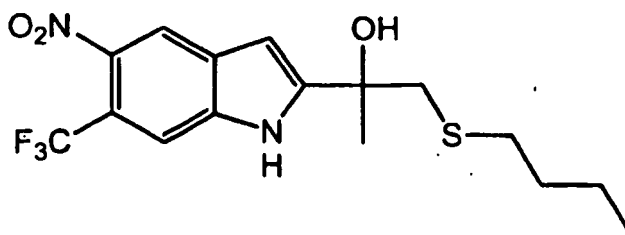
15

Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de Sonagashira como se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales C, haciendo reaccionar N-(4-fluoro-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (0,57 g, 1,5 mmol) y 3-(2,2,2- trifluoro-etilsulfanilmetil)-pent-1-in-3-ol (0,32 g, 1,5 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

MH+Na = 490, MH- = 388, pérdida del grupo metanosulfonilo

### Ejemplo 38

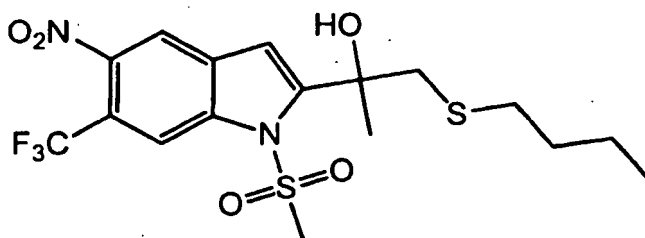
1-Butilsulfanil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)propan-2-ol



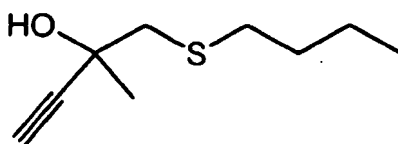
20

Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de desprotección como que se ha en el Ejemplo de Procedimientos Generales B. El material de partida que se usó fue 1-butilsulfanil-2-(1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol (0,53 g, 1,16 mmol). La base que se usó fue solución 4 N de hidróxido sódico (1 ml, 4 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido pegajoso de color amarillo.

25 MH- = 375

**Ejemplo 39**1-Butilsulfanil-2-(1-metanosulfonyl-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

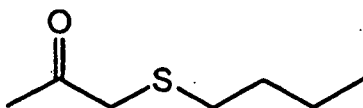
- 5 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de Sonagashira como se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales C, haciendo reaccionar N-(2-yodo-4-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (0,82 g, 2,0 mmol) y 3-metil-hept-1-in-3-ol (0,34 g, 2,0 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MH+23 = 477

**Ejemplo 40**1-Butilsulfanil-2-metil-but-3-in-2-ol

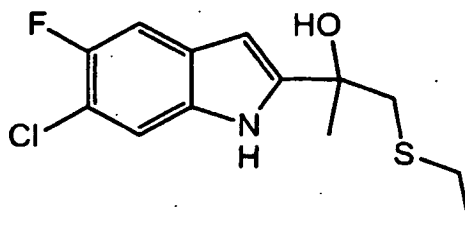
- 10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento de alquino general que se ha descrito el Ejemplo de Procedimientos Generales D, haciendo reaccionar bromuro de etinilmagnesio 0,5 M (35,6 ml, 17,78 mmol) y hexan-2-ona (2,6 g, 17,78 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un líquido amarillo.

**Ejemplo 41**

- 15 1-Butilsulfanil-propan-2-ona



- 20 Una solución de 1-butanotiol (2,1 ml, 20,0 mmol) en metanol (133 ml) se preparó y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de argón. Después, se añadió hidróxido sódico 1 M (20 ml, 20 mmol), seguido de la adición de cloroacetona (1,9 ml, 24,0 mmol). La solución de reacción se agitó, se enfrió durante dos horas y después se concentró en un evaporador rotatorio. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite de color amarillo. El aceite se usó sin purificación adicional.

**Ejemplo 42**2-(6-Cloro-5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-etilsulfanil-propan-2-ol

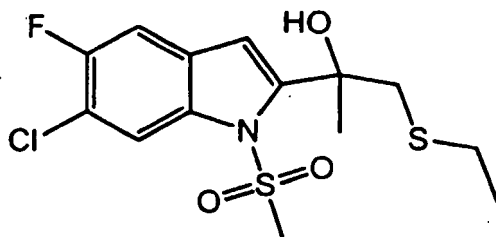
- 25 A una solución de 2-(6-cloro-5-fluoro-1-metanosulfonyl-1H-indol-2-il)-1-etilsulfanil-propan-2-ol (0,30 g, 0,82 mmol) en

metanol (10 ml) se le añadió una solución 4 M de hidróxido sódico (0,4 ml). La reacción se dejó continuar durante una noche a temperatura ambiente. No se consiguió la reacción completa, por lo que se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico adicional (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante dos horas y después se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y al concentrado se le añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico y agua. La mezcla se extrajo dos veces con éter etílico. Los extractos se secaron sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,56 (s a, 1H), 7,35 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 2,57 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

#### 10 **Ejemplo 43**

2-(6-Cloro-5-fluoro-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-1-etilsulfanil-propan-2-ol

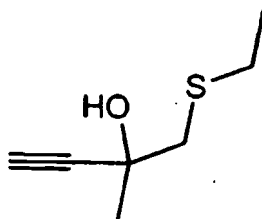


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron N-(5-cloro-4-fluoro-2-yodofenil)-metanosulfonamida (0,30 g, 1,0 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg, 0,05 mmol) y yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,1 mmol). El matraz se equipó con un septo y se agitó en atmósfera de argón. Después, se añadieron tetrahydrofurano (5 ml) y trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) mediante una jeringa. Se añadió 1-etilsulfanil-2-metil-but-3-in-2-ol (0,14 g, 1,0 mmol) en tetrahydrofurano (1 ml) mediante una jeringa y la reacción se mantuvo con agitación a 50-60 °C durante cuatro horas. La solución se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano como disolvente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

MH+Na=388, MH- muestra una pérdida de agua a 348

#### **Ejemplo 44**

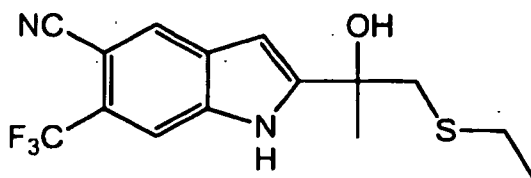
1-Etilsulfanil-2-metil-but-3-in-2-ol



Una solución de bromuro de etinil magnesio 0,5 M (60 ml, 30 mmol) se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota (etiltilio)acetona (3,55 g, 30 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio y después se extrajo dos veces con éter dietílico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un líquido amarillo.

#### 30 **Ejemplo 45**

2-(2-Etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo



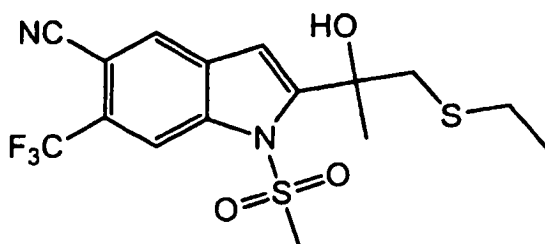


Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de desprotección como el que se ha en el Ejemplo de Procedimientos Generales B, haciendo reaccionar 2-(2-etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metanosulfonyl-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (219 mg, 0,54 mmol) y usando hidróxido sódico 4 M (0,40 ml, 1,62 mmol) como base, para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 MH- = 327

#### **Ejemplo 46**

2-(2-Etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metanosulfonyl-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo

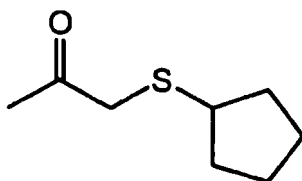


10 Este compuesto se preparó usando el procedimiento general de Sonagashira como se ha descrito en el Ejemplo de Procedimientos Generales C, haciendo reaccionar N-(4-ciano-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (1,0 g, 2,56 mmol) y 1-etil-sulfanil-2-metil-but-3-in-2-ol (0,37 g, 2,56 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color amarillo.

MH- = 327, pérdida del grupo metanosulfonylo. MH+23(Na) = 429

#### **Ejemplo 47**

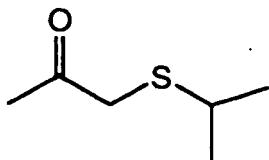
15 1-Ciclopentilsulfanil-propan-2-ona



20 Se trató ciclopentil mercaptano (6,72 ml, 62,8 mmol) en THF (50 ml) con NaH (60%, 69,1 mmol, 2,76 g) a 0 °C. Después de que cesara el burbujeo, se añadió lentamente cloroacetona (5,0 ml, 62,8 mmol) a la mezcla de reacción mediante una jeringa. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadieron agua y Et<sub>2</sub>O. La fase de Et<sub>2</sub>O se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,22 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,48 (m, 8H).

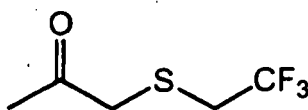
#### **Ejemplo 48**

1-Isopropilsulfanil-propan-2-ona

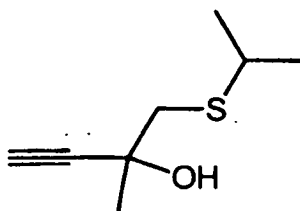


25 Se trató isopropil mercaptano (5,83 ml, 62,8 mmol) en THF (50 ml) con NaH (60%, 69,1 mmol, 2,76 g) a 0 °C. Después de que cesara el burbujeo, se añadió lentamente cloroacetona (62,8 mmol, 5 ml) a la mezcla de reacción mediante una jeringa. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadieron agua y Et<sub>2</sub>O. La fase de Et<sub>2</sub>O se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

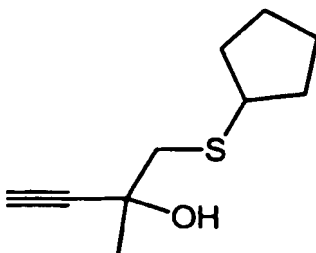
30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,25 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,20 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 12,0 Hz, 3H)

**Ejemplo 49**1-(2,2,2-Trifluoro-etilsulfanil)-propan-2-ona

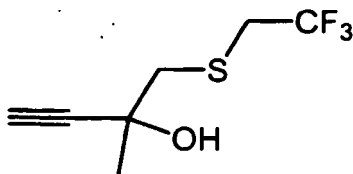
- 5 Se trató 2,2,2-trifluoroetanotiol (5,59 ml, 62,8 mmol) en THF (50 ml) con NaH (60%, 69,1 mmol, 2,76 g) a 0 °C. Después de que cesara el burbujeo, se añadió lentamente cloroacetona (62,8 mmol, 5 ml) a la mezcla de reacción mediante una jeringa. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadieron agua y Et<sub>2</sub>O. La fase Et<sub>2</sub>O se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,40 (s, 2H), 3,15 (ABc, J = 12,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

10 **Ejemplo 50**1-Isopropilsulfanil-2-metil-but-3-in-2-ol

- 15 Se añadió gota a gota bromuro de etinil magnesio (0,5 M en THF, 12,12 mmol, 25 ml) a una solución del compuesto preparado como se ha descrito en el Ejemplo 48 (0,80 g, 6,06 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a 0 °C. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado para interrumpir la reacción. Se retiró THF y se añadió Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto, en forma de un aceite transparente. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,18 (m, 1H), 3,05 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,28 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 13,5 Hz, 3H).

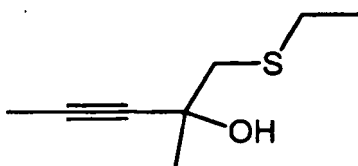
**Ejemplo 51**1-Ciclopentilsulfanil-2-metil-but-3-in-2-ol

- 25 Se añadió gota a gota bromuro de etinil magnesio (0,5 M en THF, 12,12 mmol, 25 ml) a una solución del compuesto preparado como se ha descrito en el Ejemplo 47 (1,0 g, 6,33 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a 0 °C. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado para detener la reacción. Se retiró THF y se añadió Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite transparente. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,30 (m, 1H), 3,21 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 4H).

**Ejemplo 52**2-Metil-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-but-3-in-2-ol

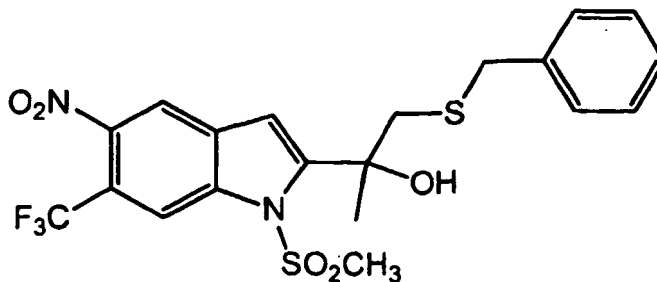
5 Se añadió gota a gota bromuro de etinil magnesio (0,5 M en THF, 12,12 mmol, 25 ml) a una solución del compuesto preparado como se ha descrito en el Ejemplo 49 (1,05 g, 6,10 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a 0 °C. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado para detener la reacción. Se retiró THF y se añadió Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto en forma de un aceite transparente. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,40 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,10 (ABc, J = 12,5 Hz, 1H), 2,85 (ABc, J = 12,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,60 (s, 3H).

**Ejemplo 53**1-Etilsulfanil-2-metil-pent-3-in-2-ol

15 Se trató gota a gota (etiltilio)acetona (3,0 g, 25,4 mmol) con CH<sub>3</sub>CCMgBr (0,5 M, 28,0 mmol, 56 ml) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó durante 30 min más y después se detuvo con NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se retiró THF al vacío. Se añadieron agua y Et<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con tres veces con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el producto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 6:1 como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,48 (dd, J = 10,5,4,8 Hz, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,02 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,25 (t, J = 15,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 54**1-Bencilsulfanil-2-(1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

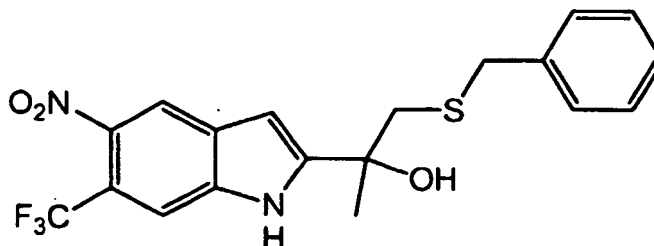
30 El compuesto preparado como en el Ejemplo 4 (500 mg, 1,32 mmol), PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (186 mg, 0,265 mmol), CuI (50 mg, 0,265 mmol) y TEA (1 ml, 6,70 mmol) en THF (10 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Bencilsulfanil-2-metil-but-3-in-2-ol, el compuesto preparado como en los Ejemplos 49-52 sustituyendo fenilmetil-tiol por trifluoroetanotiol (300 mg, 1,46 mmol), se añadió gota a gota a la mezcla de reacción mediante una jeringa, a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadió Et<sub>2</sub>O se añadió en el residuo. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y

después se concentró produciendo un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,60 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,78 (s, 3H) MS (m/z): 489 (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 55

1-Bencilsulfanil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

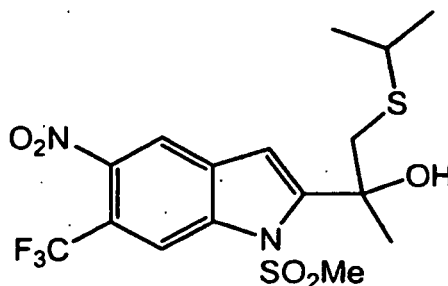


10 El compuesto preparado como en el Ejemplo 54 (565 mg, 1,16 mmol) en solución 4 N de NaOH/MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después se concentró produciendo un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,18 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35~7,14 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H) MS (m/z): 411 (M + H)<sup>+</sup>, 433 (M + Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 56

1-Isopropilsulfanil-2-(1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol



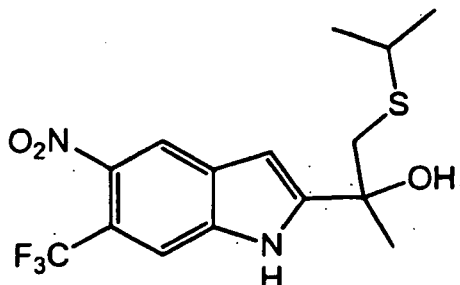
20 El compuesto preparado como en el Ejemplo 4 (225 mg, 0,595 mmol), PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (84 mg, 0,119 mmol), C (23 mg, 0,119 mmol) y TEA (0,4 ml, 2,98 mmol) en THF (10 ml), se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min. El Ejemplo preparado como en el Ejemplo 50 (300 mg, 1,46 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción mediante una jeringa, a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadió Et<sub>2</sub>O en el residuo. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después se concentró produciendo un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,48 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,92 (m, J = 11,0 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,22 (d, J = 11,0 Hz, 6H) MS (m/z): 441 (M + H)<sup>+</sup>, 463 (M + Na)<sup>+</sup>.

30

**Ejemplo 57**

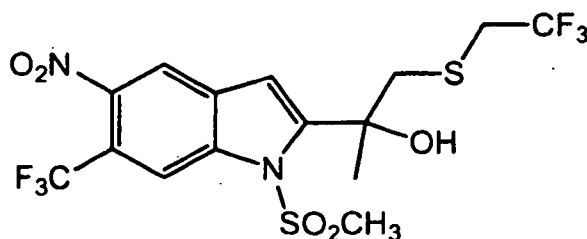
1-Isopropilsulfanil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol



- 5 El compuesto preparado como en el Ejemplo 56 (125 mg, 0,284 mmol) en solución 4 N de NaOH/MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,28 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,45 (s a, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,04 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,65 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,25 (d, J = 11,0 Hz, 6H) MS (m/z): 363 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58**

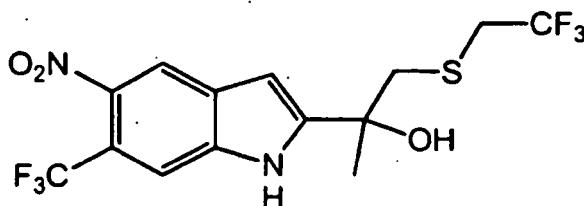
2-(1-Metanosulfonil)-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-propan-2-ol



- 15 El compuesto preparado como en el Ejemplo 4 (1,75 g, 4,63 mmol), PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (650 mg, 0,93 mmol), CuI (177 mg, 0,93 mmol) y TEA (3,23 ml, 23,15 mmol) en THF (30 ml) se desgasificaron con N<sub>2</sub> durante 5 min. El compuesto preparado como en el Ejemplo 52 (917 mg, 4,63 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción mediante una jeringa, a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadió Et<sub>2</sub>O en el residuo. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró produciendo un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,62 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,55 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,32 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 1,82 (s, 3H) MS (m/z): 481 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 59**

2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-propan-2-ol



El compuesto preparado como en el Ejemplo 58 (1,45 g, 3,02 mmol) en una solución 4 N de NaOH/MeOH (5 ml) se

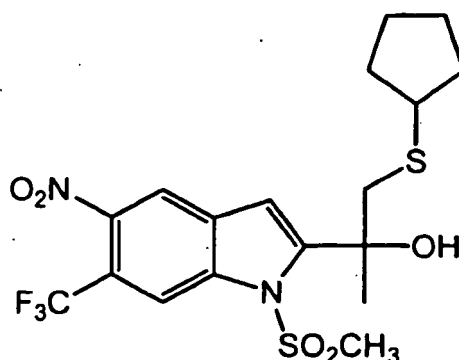
agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró. Se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, después se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,25 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 3,15 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 3,10 (ABc,  $J=10,5$  Hz, 2H), 2,92 (s, 1H), 1,78 (s, 3H) MS (m/z): 403 (M + H)<sup>+</sup>, 425 (M + Na)<sup>+</sup>. Separación quiral,  $\text{CH}_3\text{CN}$  como eluyente:

10 Pico 1, el enantiómero (-)  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -54 (c 0,21, MeOH)  
 Pico 2, el enantiómero (+)  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  + 56 (c 0,14, MeOH)

### Ejemplo 60

#### 1-Ciclopentilsulfanil-2-(1-metanosulfonil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol



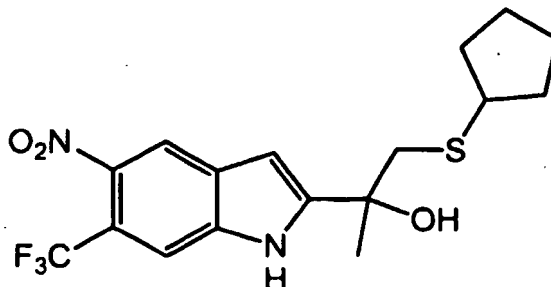
15 El compuesto preparado como en el Ejemplo 4 (460 mg, 0,94 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$  (132 mg, 0,188 mmol),  $\text{CuI}$  (36 mg, 0,188 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,66 ml, 4,70 mmol) en THF (10 ml) se desgasificaron con  $\text{N}_2$  durante 5 min. El compuesto preparado como en el Ejemplo 51 (190 mg, 1,034 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción mediante una jeringa, a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  en el residuo. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y después se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,38 (d,  $J=11,5$  Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (d,  $J=11,5$  Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,70~1,60 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 4H) MS (m/z): 468 (M + H)<sup>+</sup>, 490 (M + Na)<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 61

#### 1-Ciclopentilsulfanil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

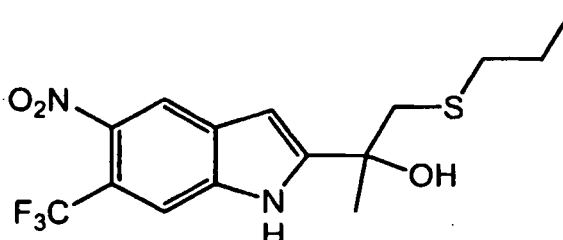


30 El compuesto preparado como en el Ejemplo 58 (395 mg, 0,848 mmol) en una solución 4 N de  $\text{NaOH}/\text{MeOH}$  (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró. Se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, después se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,28 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,20 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,60-1,45 (m, 4H) MS (m/z): 389 (M + H)+.

### Ejemplo 62

#### 5 2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-propilsulfanil-propan-2-ol

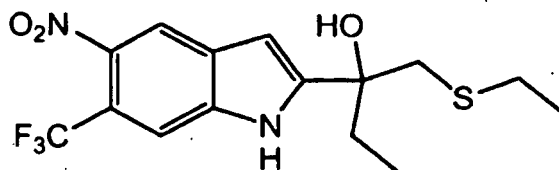


El compuesto preparado como en el Ejemplo 4 (300 mg, 0,732 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$  (102 mg, 0,15 mmol),  $\text{CuI}$  (29 mg, 0,15 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,26 ml, 1,83 mmol) en THF (5 ml) se desgasificaron con  $\text{N}_2$  durante 5 min. Se añadió gota a gota 2-metil-1-propilsulfanil-but-3-in-2-ol, el compuesto preparado como en el Ejemplo 49-52 sustituyendo propanotiol por trifluoroetanotiol (174 mg, 1,1 mmol), en la mezcla de reacción mediante una jeringa, a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  se añadió en el residuo. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y después se concentró para producir un aceite de color pardo. El material en bruto se agitó en una solución 4 N de  $\text{NaOH}/\text{MeOH}$  (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró. Se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, después se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

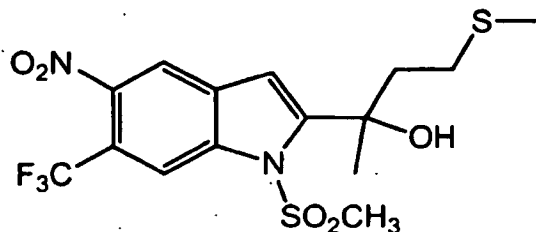
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,26 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,20 (ABc, J = 14,3 Hz, 1H), 3,05 (ABc, J = 14,3 Hz, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,58 (m, J = 7,3 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H) EM (m/z): 363 (M + H)+.

### Ejemplo 63

#### 1-Etilsulfanil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-butan-2-ol

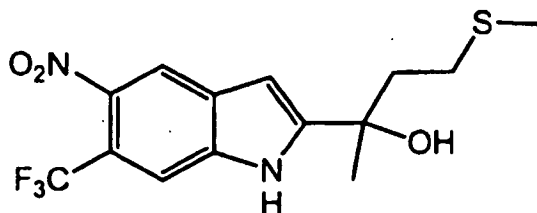


El compuesto preparado como en el Ejemplo 4 (300 mg, 0,732 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$  (102 mg, 0,15 mmol),  $\text{CuI}$  (29 mg, 0,15 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,26 ml, 1,83 mmol) en THF (5 ml) se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 5 min. Se añadió gota a gota 3-etilsulfanil-but-3-in-2-ol, el compuesto preparado como en el Ejemplo 49-52 sustituyendo etanotiol por trifluoroetanotiol y sustituyendo 1-bromobutan-2-ona por cloroacetona (174 mg, 1,1 mmol), en la mezcla de reacción mediante una jeringa, a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  en el residuo. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El aceite en bruto se agitó en una solución 4 N de  $\text{NaOH}/\text{MeOH}$  (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró. Se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,35 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,21 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,98 (m, J = 11,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 11,0 Hz, 3H) EM (m/z): 363 (M + H)+, 385 (M + Na)+.

**Ejemplo 64**2-(1-Metanosulfon-1-5-nitro-6-trifluorometil-1H-)ndol-2-il)-4-metilsulfanil-butan-2-ol

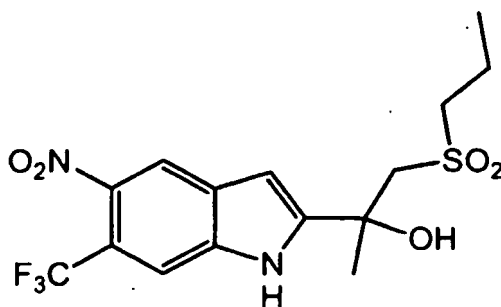
5 El compuesto preparado como en el Ejemplo 4 (300 mg, 0,732 mmol), PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (102 mg, 0,15 mmol), CuI (29 mg, 0,15 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,25 ml, 1,83 mmol) en THF (5 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió gota a gota 3-metil-5-metilsulfanil-pent-1-il-3-ol, el compuesto preparado como en el Ejemplo 52 sustituyendo 4-metilsulfanil-butan-2-ona por 1-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)-propan-2-ona, (174 mg, 1,10 mmol), en la mezcla de reacción mediante una jeringa, a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. Después, el disolvente se retiró y se añadió Et<sub>2</sub>O en el residuo. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,68 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (s, 3H) MS (m/z): 427 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 65**4-Metilsulfanil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-butan-2-ol

20 El compuesto preparado como en el Ejemplo 64 (264 mg, 0,62 mmol) en una solución 4 N de NaOH/MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró produciendo un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,65 (s, 3H) MS (m/z): 371 (M + H)<sup>+</sup>, 719 (2M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 66**2-5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(propano-1-sulfonil)-propan-2-ol

El compuesto preparado como en el Ejemplo 62 (75 mg, 0,21 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml). Se añadieron en una porción OXONE® (176 mg, 0,31 mmol) y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (7 mg, 0,02 mmol) en la mezcla de reacción.

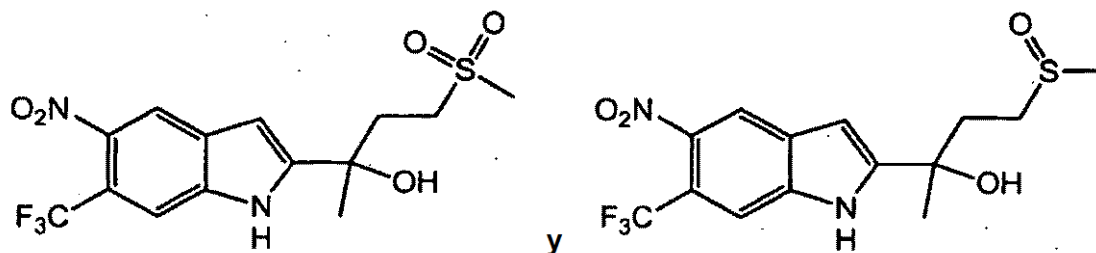


La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase acuosa se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y después se concentró produciendo un sólido pálido en bruto. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,56 (s, a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,74 (ABc, J = 14,7 Hz, 1H), 3,48 (ABc, J = 14,7 Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,81 (m, J = 7,40 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H) MS (m/z): 395 (M + H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 67

- 10 4-Metanosulfonil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-butan-2-ol y 4-Metanosulfinil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-butan-2-ol



El compuesto preparado como en el Ejemplo 65 (125 mg, 0,36 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml). Se añadieron en una porción OXONE® (306 mg, 0,54 mmol) y  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (12 mg, 0,036 mmol) en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase acuosa se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para producir un sólido pálido en bruto. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc a 4:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH como eluyente) produciendo los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

- 15

#### 4-Metanosulfonil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-butan-2-ol

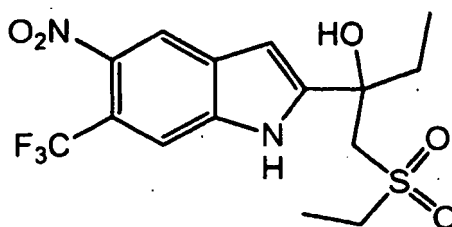
- 20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,70 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,38 (s a, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 1,72 (s, 3H) EM (m/z): 403 (M + Na)<sup>+</sup>.

#### 4-Metanosulfinil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-butan-2-ol

- 25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,50 (s, a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H) EM (m/z): 365 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 68

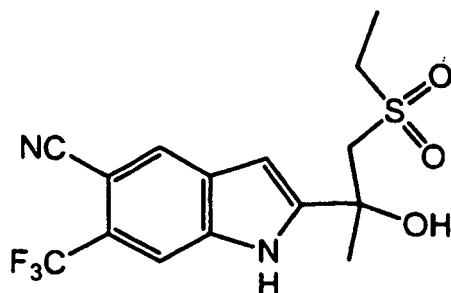
#### 1-Etanosulfonil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-butan-2-ol



- 30 El compuesto preparado como en el Ejemplo 63 (105 mg, 0,29 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml). Se añadieron en una porción OXONE® (306 mg, 0,54 mmol) y  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (1,0 mg, 0,03 mmol) en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase acuosa se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y después se concentró para producir un sólido pálido en bruto. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,42 (s, a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,80 (c, J = 10,5 Hz, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,32 (t, J = 10,5 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 11,0 Hz, 3H). EM (m/z): 395 (M + H)<sup>+</sup>.

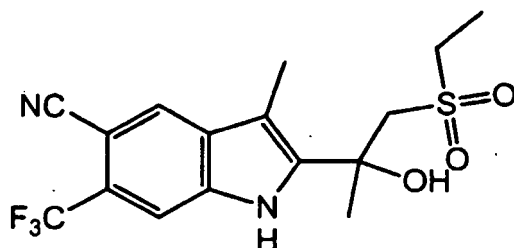
2-(2-Etanosulfonil-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, el Compuesto N° 222



se preparó de forma similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 68 anterior, haciendo reaccionar 2-(2-etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, el Compuesto N° 217.

5 EM calculado para  $C_{15}H_{15}F_3N_2O_3S$ : 360,08, encontrado 359 (M-H).

2-(2-Etanosulfonil-1-hidroxi-1-metil-etil)3-metil-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, el Compuesto N° 251

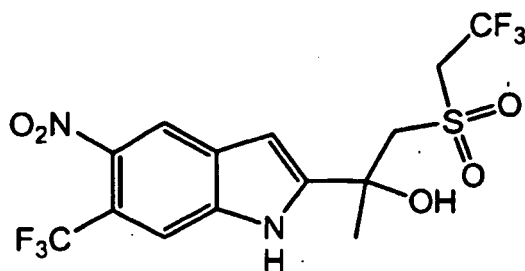


se preparó de forma similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 68 anterior, haciendo reaccionar 2-(2-etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metil-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, el Compuesto N° 233,

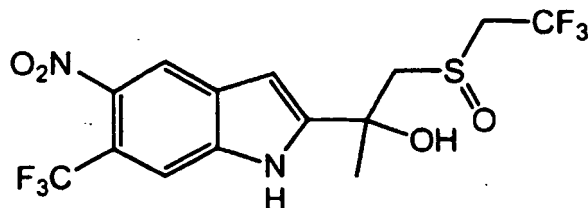
10 EM calculada para  $C_{16}H_{17}F_3N_2O_3S$ : 374,09, encontrado 373 (M-H).

#### **Ejemplo 69**

2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-propan-2-ol y 2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-propan-2-ol



15 y



El compuesto preparado como en el Ejemplo 59 (201 mg, 0,5 mmol) se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) y  $H_2O$  (2 ml). Se

añadieron en una porción OXONE® (425 mg, 0,75 mmol) y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (17 mg, 0,05 mmol) en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró para producir un producto pálido en bruto. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos EtOAc en primer lugar y después 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH como eluyente) produciendo los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

**2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetanosulfonyl)-propan-2-ol**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 3,78 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H)

EM (m/z): 457 (M + Na)<sup>+</sup>.

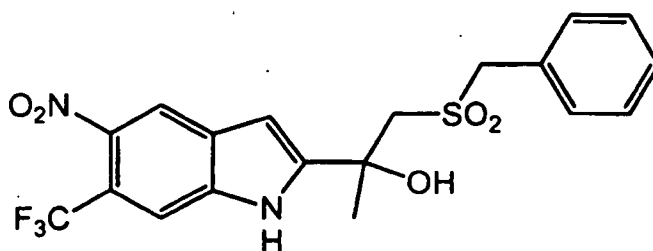
**2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etanosulfinil)-propan-2-ol**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,86 (s, 3H)

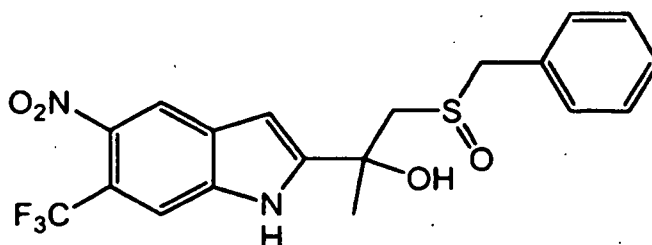
EM (m/z): 441 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 70**

2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-fenilmetanosulfonyl-propan-2-ol and 2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-fenilmetanosulfinil-propan-2-ol



y



El compuesto preparado como en el Ejemplo 55 (252 mg, 0,61 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml). Se añadieron en una porción OXONE® (380 mg, 0,67 mmol) y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (5 mg, 0,06 mmol) en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró para producir un sólido pálido en bruto. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de hexanos:EtOAc en primer lugar y después 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH como eluyente) para producir los compuestos del título en forma de sólidos de color blanco.

**2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-fenilmetanosulfonylpropan-2-ol**

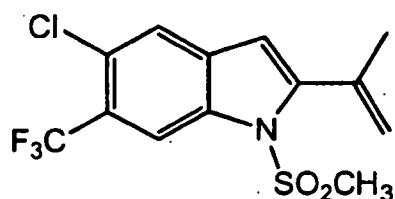
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,55 (ABc, J = 11,5 Hz, 2H), 3,30 (s, 1H), 1,90 (s, 3H)

EM (m/z): 443 (M + H)<sup>+</sup>.

**2-(5-Nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-fenilmetanosulfinilpropan-2-ol**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 4,20 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H)

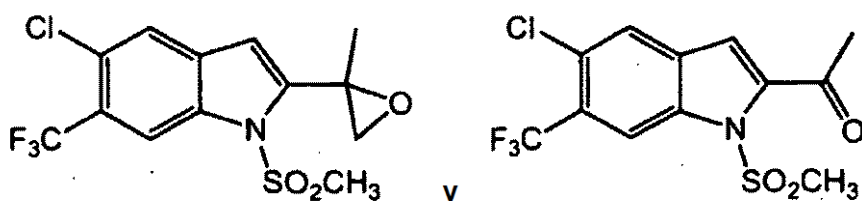
EM (m/z): 427 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71**5-Cloro-2-isopropenil-1-metanosulfonyl-6-trifluorometil-1H-indol

- 5 N-(4-ciano-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida, el compuesto preparado como en los Ejemplos 81-82 (2,28 g, 5,69 mmol), PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (799 mg, 1,14 mmol) y CuI (271 mg, 1,42 mmol) en Et<sub>3</sub>N (10 ml), se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió gota a gota 2-metil-1-buten-3-ina (1,06 ml, 11,38 mmol) en la mezcla de reacción mediante una jeringa, a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 h. Después, el disolvente se retiró y se añadió Et<sub>2</sub>O en el residuo. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,18 (s, 3H) MS (m/z): 339 (M + H)<sup>+</sup>, 361 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 72**

- 15 5-Cloro-1-metanosulfonyl-2-(2-metil-oxiranil)-6-trifluorometil-1H-indol y 1-(5-Cloro-1-metanosulfonyl-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-etanona



- El compuesto preparado como en el Ejemplo 71 (210 mg, 0,622 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se trató con mCPBA (129 mg, 0,747 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después se concentró para producir un sólido en bruto de color blanco. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) para producir el derivado de epóxido en forma de un sólido de color blanco, junto con el subproducto de cetona en forma de un sólido.
- 20

**5-Cloro-1-metanosulfonyl-2-(2-metil-oxiranil)-6-trifluorometil-1H-indol**

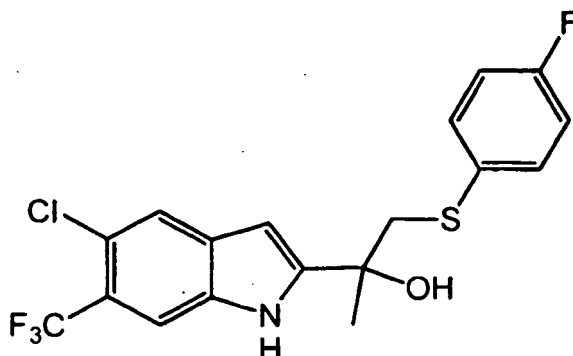
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 1,78 (s, 3H) EM (m/z): 380 (M + Na)<sup>+</sup>.

**1-(5-Cloro-1-metanosulfonyl-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-etanona**

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,62 (s, 3H) EM (m/z): 341 (M + H)<sup>+</sup>.
- 30

**Ejemplo 73**

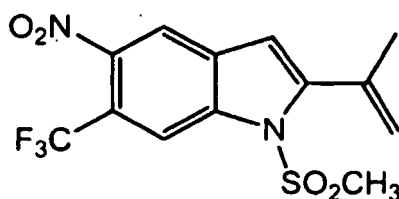
2-(5-Cloro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-(4-fluoro-fenilsulfonyl)-propan-2-ol



5 Se trató 4-fluoro-fenil tiol (55 mg, 0,425 mmol) con NaH (60%, 17 mg, 0,425 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. Después de 10 min, 5-cloro-1-metanosulfonyl-2-(2-metil-oxiranyl)-6-trifluorometil-1H-indol, el compuesto derivado de epóxido preparado como en el Ejemplo 72 (100 mg, 0,425 mmol) en THF (1 ml), se añadió en la reacción mediante una jeringa. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se retiró THF y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después se concentró para producir un sólido en bruto de color blanco. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 74**

2-Isopropenil-1-metanosulfonyl-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol

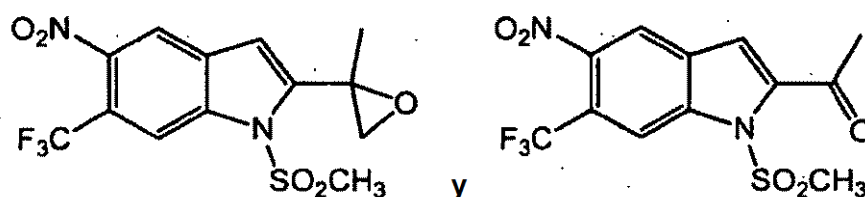


15 El compuesto preparado como en el Ejemplo 4 (1,2 g, 2,08 mmol), PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (290 mg, 0,415 mmol), CuI (80 mg, 0,415 mmol) y Et<sub>3</sub>N (4,16 mmol, 0,58 ml) en THF (10 ml), se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió gota a gota 2-metil-1-buten-3-ina (0,3 ml, 3,12 mmol) en la mezcla de reacción mediante una jeringa, a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 h. Después, el disolvente se retiró y se añadió Et<sub>2</sub>O en el residuo. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró para producir un aceite en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,52, (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,08 (s, 3H) MS (m/z): 349 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 75**

25 1-Metanosulfonyl-2(2-nitro-6-trifluorometil-1H-indol y 1-(-Metanosulfonyl-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-etanona



El compuesto preparado como en el Ejemplo 9 (955 mg, 2,74 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se trató con mCPBA (1,80 g, 8,22 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después se concentró

produciendo un sólido en bruto de color blanco. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el derivado de epóxido en forma de un sólido de color blanco, junto con el subproducto de cetona en forma de un sólido.

**1-Metanosulfonyl-2-(2-metil-oxiranil)-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol**

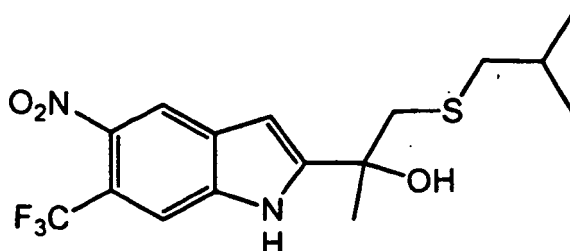
- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,31 (s, 3H); 3,15 (m, 2H), 1,80 (s, 3H)  
EM (m/z): 365 (M + H)<sup>+</sup>, 387 (M + Na)<sup>+</sup>.

**1-(1-Metanosulfonyl-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-etanona**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,71 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,7,5 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)  
EM (m/z): 351 (M + H)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 76**

1-2-5-Nitro-6-trifluorometil-2-(5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol

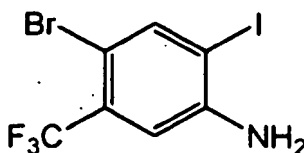


- Se añadió NaH (28 mg, 0,70 mmol) en 2-metilpropiltiol (0,06 ml, 0,56 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. Después de que cesara el burbujeo, la mezcla se agitó durante 30 min más. Se añadió gota a gota 1-metanosulfonyl-2-(2-metil-oxiranil)-5-nitro-6- trifluorometil-1H-indol, el compuesto derivado de epóxido preparado como en el Ejemplo 75, (100 mg, 0,28 mmol) en THF (2 ml), y la reacción se agitó, aumentando la temperatura de 0 °C a temperatura ambiente. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado para detener la reacción. Se retiró THF seguido de la adición de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró para producir un sólido pálido en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,72 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,50 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H), 0,90 (d, J = 10,5 Hz, 6H) MS (m/z): 377 (M + H)<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 77**

4-Bromo-2-yodo-5-trifluorometil-fenilamina



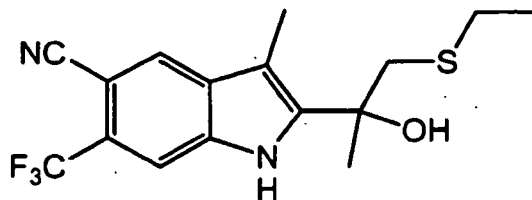
- 30 Se trató 3-trifluoro-4-bromo-anilina (5 g, 20,8 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) con NIS (5,16 g, 22,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró para producir un sólido en bruto de color blanco. El material en bruto se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos:EtOAc como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,88 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,45- 4,18 (s a, 2H).

35

**Ejemplo 78.**

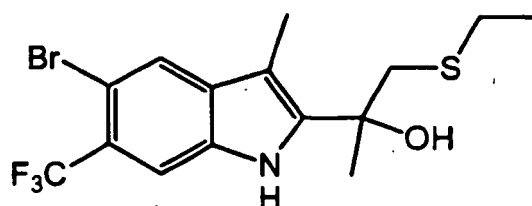
2-(2-Etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metil-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo



- 5 Se mezclaron 4-amino-5-yodo-2-trifluorometil-benzonitrilo (250 mg, 0,84 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,021 mmol, 5 mg), Ph<sub>3</sub>P (0,042 mmol, 11 mg), LiCl (0,84 mmol, 36 mg) y KOAc (4,2 mmol, 412 mg) se mezclaron juntos y se lavaron abundantemente con N<sub>2</sub>. Se añadió DMF (10 ml) a la reacción y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. Después, la reacción se enfrió y se diluyó con Et<sub>2</sub>O. La solución se pasó a través de una capa de Celite para retirar cualquiera de los sólidos sin disolver. Se añadieron EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró, produciendo un aceite en bruto de color pardo. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,18 (s, a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,29 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,04 d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,45 (ABc, J = 9,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,23 (t, J = 12,0 Hz, 3H)  
EM (m/z): 343 (M + H)<sup>+</sup>, 365 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 79**

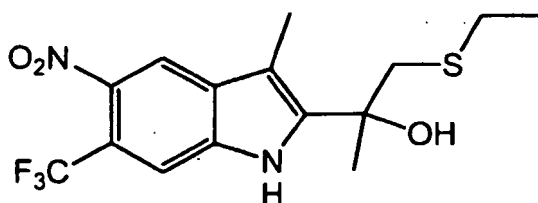
2-(5-Bromo-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-1-etilsulfanilpropan-2-ol



- 20 El compuesto preparado como en el Ejemplo 77 (750 mg, 2,05 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,102 mmol, 23 mg), Ph<sub>3</sub>P (0,204 mmol, 54 mg), LiCl (2,05 mmol, 87 mg) y KOAc (10,25 mmol, 1,01 g) se mezclaron juntos y se lavaron abundantemente con N<sub>2</sub>. Se añadió DMF (10 ml) a la reacción y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. Después, la reacción se enfrió y se diluyó con Et<sub>2</sub>O. La solución se pasó a través de una capa de Celite para retirar cualquiera de los sólidos sin disolver. Se añadieron EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró produciendo un aceite en bruto de color pardo. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,85 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,50 (m, J = 10,5, 2,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,18 (t, J = 12,5 Hz, 3H) MS (m/z): 396, 398 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 80**

30 1-Etilsulfanil-2-(3-metil-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol



El compuesto preparado como en el Ejemplo 6 (320 mg, 1,053 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,526 mmol, 12 mg), Ph<sub>3</sub>P (1,06

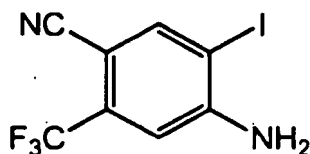
mmol, 28 mg), LiCl (1,053 mmol, 45 mg) y KOAc (5,265 mmol, 517 g) se mezclaron juntos y se lavaron abundantemente con N<sub>2</sub>. Se añadió DMF (10 ml) a la reacción y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. Después, la reacción se enfrió y se diluyó con Et<sub>2</sub>O. La solución se pasó a través de una capa de Celite para retirar cualquiera de los sólidos sin disolver. Se añadieron EtOAc H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró produciendo un aceite en bruto de color pardo. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,29 (s, a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,25 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,38 (m, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,16 (t, J = 12,0 Hz, 3H)

EM (m/z): 363 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 81

#### 4-Amino-5-yodo-2-trifluorometil-benzonitrilo



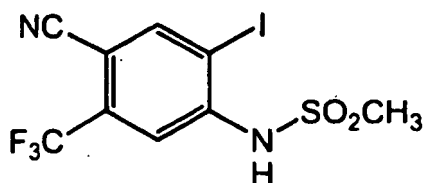
Se disolvieron 4-amino-2-trifluorometil-benzonitrilo (20,44 g, 109,79 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,05 g, 5,52 mmol) en metanol (200 ml) y THF (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción envolvió en papel de aluminio, mientras la solución se agitaba durante 20 min, después se añadió N-yodosuccinimida (30,41 g, 135,17 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche (16 h). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trituró con hexanos (3 x 400 ml) y se concentró a sequedad. El sólido en bruto se disolvió en éter dietílico (400 ml), se lavó con agua (3 x), los extractos orgánicos se diluyeron con hexanos (400 ml) y un sólido de color blanco se precipitó. El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío (35 °C a 0,1 MPa (762 Torr) durante una noche para producir el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 8 7,00 (s, 1H), 8 4,83 (s a, 2H)

EM calculado para C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>: 312,03, encontrado 311 (M-H).

### Ejemplo 82

#### N-(4-Ciano-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida



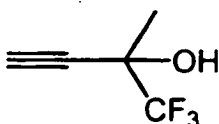
Se disolvió 4-amino-5-yodo-2-trifluorometil-benzonitrilo (8,04 g, 25,77 mmol) en THF anhidro (60 ml), se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo/salmuera durante 20 min. Se añadió terc-butóxido potásico 1,0 M en THF (82 ml, 82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después, se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,2 ml, 41,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (90 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se diluyeron con éter dietílico y un sólido de color blanco se precipitó. El sólido se filtró, se lavó y se secó produciendo los compuestos del título. El filtrado se concentró para dar un sólido en bruto de color naranja. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 8 7,99 (s, 1H), 8 7,10 (s, 1H), 8 3,17 (s, 3H)

EM calculado para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 390,12, encontrado 389 (M-H).

### Ejemplo 83

#### 1,1,1-Trifluoro-2-metil-but-3-in-2-ol

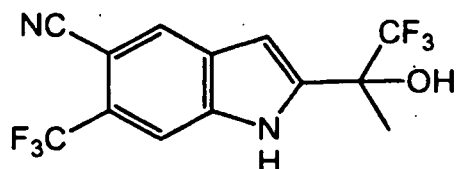




- 5 A una solución de bromuro de etinilmagnesio (60 ml, 0,5 M en THF) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1,1,1-trifluoroacetona (2,00 ml, 20,6 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora y se inactivó mediante la adición cautelosa de HCl (30 ml, 1 M). Después de la extracción con éter dietílico, la fase orgánica se concentró a 35 °C en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Gel de Sílice, fase móvil de diclorometano) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

#### **Ejemplo 84**

2-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (Compuesto N° 329)

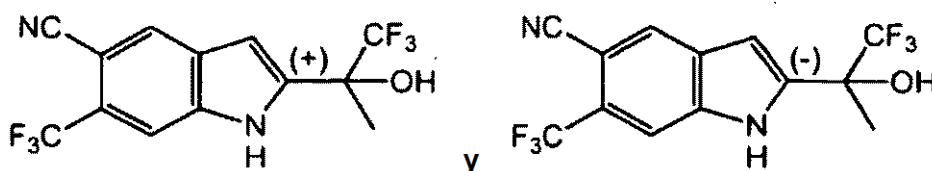


- 10 Se suspendieron N-(4-ciano-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (1,82 g, 4,66 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (160 mg, 0,23 mmol) y yoduro de cobre (90 mg, 0,47 mmol) en THF anhidro (20 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (1,30 ml, 9,33 mmol) y después de 10 min de agitación, se añadió 1,1,1-trifluoro-2-metil-but-3-in-2-ol. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100%) produciendo un semisólido.

- 15 El semisólido se disolvió en metanol (20 ml) en agitación vigorosa. Después, se añadió una solución 4,0 M de hidróxido sódico (4,0 ml). Después de 20 min, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (16 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 20 EM calculado para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O: 322,05, encontrado 321 (M-H).

#### **Ejemplo 85**

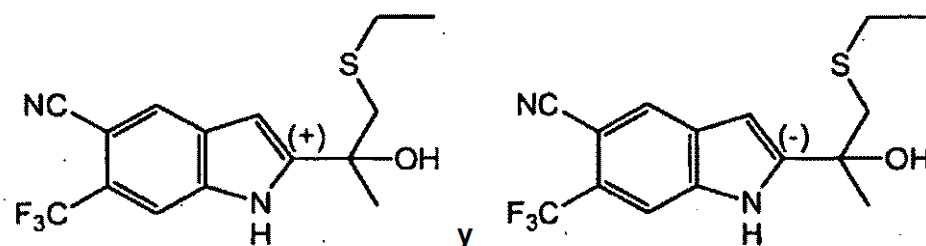
Enantiómeros (+) y (-) de 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (Compuestos N° 334 y N° 335)



- 25 Una porción del compuesto del título preparada como en el Ejemplo 84 anterior, se separó en sus enantiómeros constituyentes por HPLC quiral (Chiralpak AD, alcohol isopropílico/heptano en el compuesto dextrógiro menos polar (+), el Compuesto N° 334, y el compuesto levógiro más polar (-), el Compuesto N° 335.

#### **Ejemplo 86**

- 30 Enantiómeros (+) y (-) de 2-(2-etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (Compuestos N° 218 y N° 217)

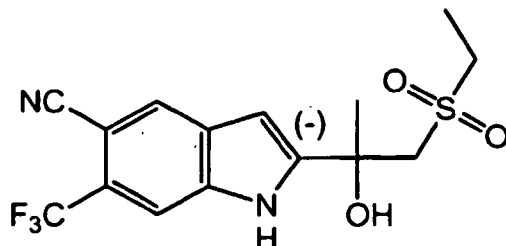


El Compuesto N° 217 y el Compuesto N° 218 se prepararon separando 2-(2-etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-

trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, el compuesto preparado como en el Ejemplo 45, por HPLC quiral (Chiralpak AD, alcohol isopropílico) produciendo el compuesto dextrógiro menos polar (+), Compuesto N° 218 y el compuesto levógiro menos polar (-), Compuesto N° 217, correspondientes.

### Ejemplo 87

- 5 Enantiómero (-) de 2-(2-etanosulfonil-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (Compuesto N° 222)

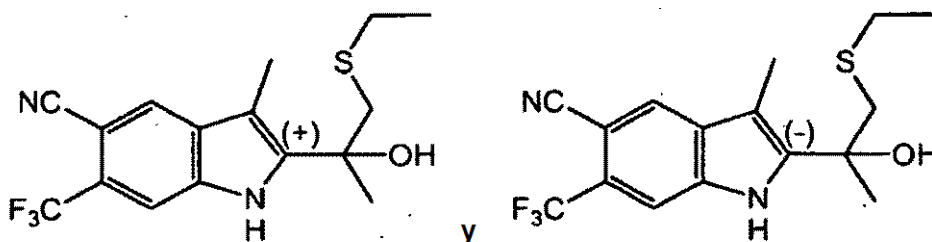


- 10 El enantiómero (-) de 2-(2-etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, el compuesto preparado como en el Ejemplo 86 anterior (1 equivalente), se disolvió en acetato de etilo (5 ml/mmol). Una solución acuosa separada de OXONE® (3 equivalentes) y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0,3 % en mol) (10 ml de agua/g de OXONE®) se preparó y el pH de esta solución se ajustó a aproximadamente 7 mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después del ajuste del pH, esta solución acuosa se añadió a la solución de acetato de etilo y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente. Después de 8 horas, se añadieron 3 equivalentes más de la solución de OXONE® de pH ajustado y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió acetato de etilo (10 ml/mmol de sulfuro) y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró produciendo un sólido de color amarillo. Este material en bruto (sólido de color amarillo) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

El análisis cristalográfico por rayos X de este material indicó que la configuración absoluta del estereoisómero es (R).

### 20 Ejemplo 88

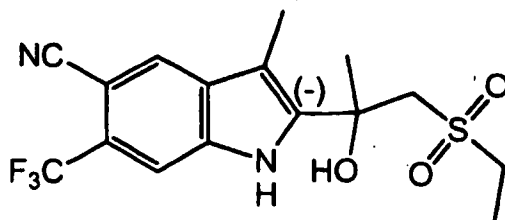
Enantiómeros (+) y (-) de 2-(2-etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metil-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (Compuestos N° 234 y N° 233)



- 25 El compuesto N° 234 y el Compuesto N° 233 se prepararon separando 2-(2-etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metil-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, el compuesto preparado como en el Ejemplo 78, por HPLC quiral (Chiralpak AD, heptano al 30% en alcohol isopropílico) en el compuesto dextrógiro menos polar (+), Compuesto N° 234 y el compuesto levógiro menos polar (-), Compuesto N° 223.

**Ejemplo 89**

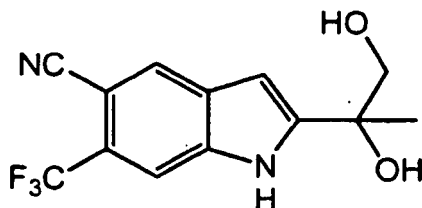
Enantiómero (-) de 2-(2-etanosulfonil-1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metil-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (Compuesto N° 251)



- 5 El enantiómero (-) de 2-(2-etilsulfanil-1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metil-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, el compuesto preparado como en el Ejemplo 88 anterior (1 equivalente) se disolvió en acetato de etilo (5 ml/mmol). Una solución acuosa separada de OXONE® (3 equivalentes) y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0,3 mol%) (10 ml de agua/g de OXONE®) se preparó y el pH de esta solución se ajustó a aproximadamente 7 mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después del ajuste del pH, esta solución acuosa se añadió a la solución de acetato de etilo y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente. Después de 8 horas, se añadieron 3 equivalentes más de la solución de OXONE® de pH ajustado y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió acetato de etilo (10 ml/mmol de sulfuro) y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para producir un sólido de color amarillo. Este material en bruto (sólido de color amarillo) se purificó cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo como eluyente) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 90**

2-(1,2-Dihidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo



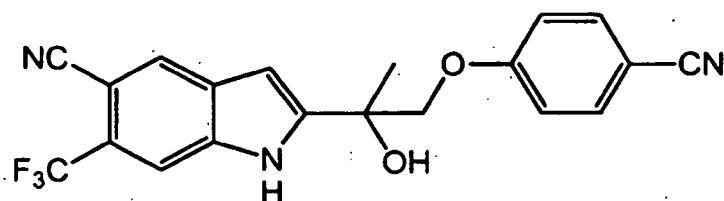
- 20 A una suspensión de 2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metanosulfonil-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (9,22 g, 0,01935 mol) en metanol (150 ml) se le añadió una solución de NaOH (4,64 g 0,1161 mol) en agua (25 ml). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 4 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, a la mezcla de reacción se le añadió HCl 1 N hasta que el pH fue 3. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se trituró con DCM y el sólido resultante se recogió por filtración produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color gris brillante.

EM m/z (M-H) 283

RMN <sup>1</sup>H (300 Hz, DMSO d<sub>6</sub>). δ 1,50 (s, 3H), 2,50 (d, J = 1,8 Hz 2H), 4,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).

**Ejemplo 91**

- 30 2-[2-(4-Ciano-fenoxi)-1-hidroxi-1-metil-etil]-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (Compuesto N° 426)

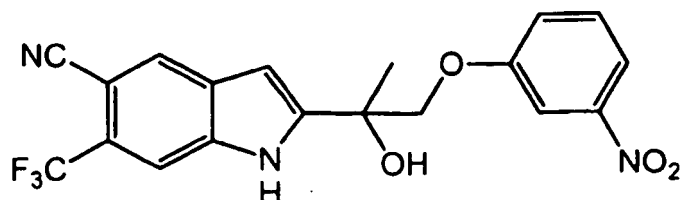


A una solución de 2-(1,2-dihidroxi-1-metil-etil)-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (209,6 mg, 0,7374 mmol) en DMF seca (4 ml) se le añadió NaH (60 mg, 1,4749 mmol, 60% en aceite mineral). Después de agitar la mezcla de

reacción a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió 4-fluorobenzonitrilo (98,15 mg, 0,8115 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de la HPLC indicara la consumición del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con LiCl al 10% y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La cromatografía en columna (EtOAc/Hexanos 50%-100%) proporcionó el

5 producto del título en forma de un polvo amarillo claro. EM: ión no molecular.  
RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, MeOD). δ 1,77 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

2-[1-Hidroxi-1-metil-2-(3-nitro-fenoxi)-etil]-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, Compuesto N° 428

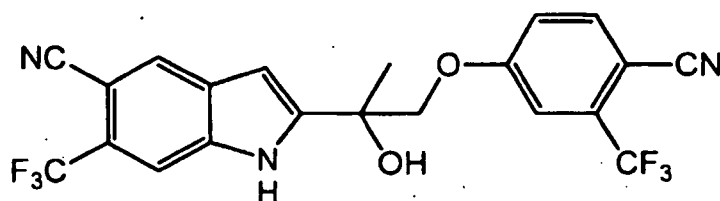


10 se preparó de forma similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, produciendo el producto en forma de un sólido de color pardo-amarillo.

EM: ión no molecular

RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO d6). δ 1,69 (s, 3H), 4,26 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,62 (t, J = 1 Hz, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 12,08 (s, 1H).

15 2-[2-(4-Ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-1-hidroxi-1-metil-etil]-6-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo, Compuesto N° 429.



se preparó de forma similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, para producir el producto en forma de un sólido de color blanquecino. EM m/z (M-H) 452

20 RMN <sup>1</sup>H (300 Hz, DMSO d6). 81,68 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H).

**Ejemplo 92**

Ensayo *in vitro* – Ensayo de unión por filtración al receptor de andrógenos (PANVERA)

25 El ensayo se desarrolló en una placa de 96 pocillos llenando cada pocillo con un volumen de reacción total de 150 µl de una solución que contenía receptor de andrógenos LBD (Panvera) 5 pmol o 30 µl de citosol de rata recién preparado, indicador [<sup>3</sup>H] R1881 (NEN) 0,5 nM, 1,5 µl (10 µM) del compuesto de ensayo o vehículo (diluido en DMSO al 30%, concentración final de DMSO al 0,75%) y 150 µl de tampón TED. (El tampón TED contenía Tris. HCl 10 mM, pH 7,4, molibdato de sodio 1 mM, EDTA 1,5 mM, DTT 1 mM y glicerol al 10% (v/v)).

30 El día uno, la solución que contenía el receptor, el indicador y el tampón TED se distribuyó en una placa de 96 pocillos. Después, a los pocillos individuales se les añadió el compuesto de ensayo diluido o el vehículo de control y la placa se incubó a 4 °C durante una noche.

35 Después, el día dos, a cada pocillo se le añadió 20 µl de γ-globulina humana (ICN 823102), preparada a 25 mg/ml en TE, pH 8,0, y polietilenglicol 8000 al 40% 55 µl (JT Baker U222-08), preparado en TE a pH 8,0. Las placas se incubaron a 4 °C durante 60 minutos. Durante la incubación, el colector se aclaró con PEG 8000 al 10%, preparado en TE a pH 8,0 y con PEG al 10% se humedeció previamente un Unifiltro-96 GF/C. La reacción de unión se filtró, el retenido se lavó tres veces con PEG al 10% y se secó al vacío durante un par de minutos, después se secó a 50 °C durante 5 minutos y se selló la parte inferior de la placa. Después se añadieron 25 µl de Microscint-20 (Packard) a los pocillos con filtro y se selló la parte superior de la placa. A continuación, se realizó el recuento de los pocillos de la placa sobre un contador TopCount (Packard).

40 En el ensayo de unión se determinaron los valores CI<sub>50</sub> ensayando diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado comenzando a 10 µM). Los recuentos por pocillo se midieron y los valores CI<sub>50</sub> se determinaron por regresión lineal.

Para detectar la unión al receptor de andrógenos, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se ensayaron los compuestos representativos de la presente invención y otros compuestos con resultados como se indica en la lista de la Tabla A. Para los compuestos ensayados más de una vez cada resultado se indica por separado en la lista de la siguiente Tabla.

5

**TABLA A: Unión al receptor de andrógenos (Panvera)**

| ID Nº | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------|
| 1     | 14000                 |
| 2     | 53000                 |
| 3     | 26000                 |
| 4     | 7600                  |
| 5     | 39000                 |
| 8*    | 2650                  |
| 12    | 39000                 |
| 19    | >100000               |
| 20    | 23500                 |
| 21    | >10200                |
| 22    | >7700                 |
| 22    | >9600                 |
| 23    | 54000                 |
| 25    | 8800                  |
| 52    | 150                   |
| 53    | 1967                  |
| 54    | 465                   |
| 54    | 220                   |
| 55    | 715                   |
| 55    | 635                   |
| 56    | 485                   |
| 56    | 610                   |
| 57    | 141                   |
| 57    | 480                   |
| 58    | 455                   |
| 59    | 4100                  |
| 60    | 6750                  |
| 61    | 440                   |
| 62    | 325                   |
| 63    | 1550                  |

# ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID N° | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------|
| 64    | 815                   |
| 65    | 945                   |
| 66    | 2600                  |
| 67    | 3000                  |
| 68    | 19000                 |
| 69    | 1200                  |
| 70    | 750                   |
| 75    | 9100                  |
| 76    | 1244                  |
| 77    | 1107                  |
| 78    | 3556                  |
| 79    | >9500                 |
| 80    | 6400                  |
| 81    | 15000                 |
| 82    | 185                   |
| 82    | 200                   |
| 83    | 160                   |
| 83    | 545                   |
| 84    | 180                   |
| 85    | 460                   |
| 86    | 1250                  |
| 87    | 350                   |
| 87    | 1650                  |
| 88    | 5150                  |
| 89    | >9600                 |
| 90    | >9000                 |
| 91    | 1285                  |
| 92    | 37000                 |
| 93    | 23000                 |
| 94    | 15000                 |
| 95    | 3000                  |
| 96    | 1710                  |
| 96    | 820                   |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID N°                         | Cl <sub>50</sub> (nM) |
|-------------------------------|-----------------------|
| 97                            | 7400                  |
| 98                            | 8500                  |
| 99                            | 5750                  |
| 100                           | 1155                  |
| 101                           | 3850                  |
| 102                           | 665                   |
| 103                           | 1650                  |
| 104                           | 930                   |
| 105                           | 105                   |
| 106                           | 225                   |
| 107                           | 9400                  |
| 108                           | 7000                  |
| 109                           | 2600                  |
| 110                           | 7700                  |
| 112                           | 4100                  |
| 113                           | 5100                  |
| 114                           | 4900                  |
| 115                           | 7700                  |
| 116                           | 1750                  |
| 117                           | 2000                  |
| 253                           | 335                   |
| 254                           | 1025                  |
| 254                           | 920                   |
| 255                           | 1255                  |
| 255                           | 3050                  |
| 256                           | 2650                  |
| 257                           | 5150                  |
| 258                           | 2450                  |
| 259                           | 915                   |
| 260                           | 2050                  |
| 261                           | 1457                  |
| 262                           | >10000                |
| * de acuerdo con la invención |                       |

**Ejemplo 93**Unión al receptor de andrógenos usando citosol de próstata ventral de rataPreparación de citosol de próstata de rata:

- 5 Para cada preparación se usaron ratas macho Sprague Dawley o Wistar (Charles River, 200-300 g). El día antes de preparar el citosol, se realizó la castración a las ratas usando procedimientos quirúrgicos convencionales.
- Se sometió a las ratas a eutanasia por asfixia con dióxido de carbono. Las próstatas de las ratas se extirparon rápidamente y se colocaron en hielo en tubos de plástico de 50 ml previamente enfriados y pesados. En cada tubo se colocaron no más de cinco próstatas. Después, los tubos se pesaron y se calculó el peso húmedo de los tejidos prostáticos.
- 10 Al tejido prostático enfriado se añadió después 1 ml/mg de tejido de tampón de homogeneización enfriado. El tampón de homogeneización se preparó reciente mezclando Tris.HCl 10 mM, pH 7,4, molibdato de sodio 1 mM, EDTA 1,5 mM, ditiotreitolo 1 mM, glicerol al 10% (v/v) y cóctel inhibidor de proteasa al 1% (Sigma P 8340).
- El tejido prostático se homogeneizó en una cámara frigorífica usando un homogeneizador Polytron PT3000 (Brinkmann) previamente enfriado. La homogeneización se realizó a una velocidad determinada de 20, tres veces durante ráfagas de 10 segundos. Los tubos que contenían el tejido prostático se mantuvieron en hielo mientras se realizaba la homogeneización. El homogeneizado se dejó en reposo en hielo durante 20 segundos entre las ráfagas.
- 15 Después, el homogeneizado se colocó en tubos de ultra centrifuga de policarbonato de 3 ml previamente enfriados y se centrifugó en el rotor TLA-100 de una ultracentrifugadora TL-100 durante 12 minutos a 100.00 rpm a 4 °C. El sobrenadante resultante se conservó en partes alícuotas de 1 ml a -80 °C hasta necesitarse.
- 20 La unión al receptor de andrógenos se determinó de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 86 usando el citosol de rata preparado anteriormente.
- En el ensayo de unión se determinó el % de inhibición ensayando diluciones del compuesto de ensayo (normalmente duplicados de 10 µM). Se midieron los recuentos por pocillo y se determinaron los porcentajes de inhibición. En el ensayo de unión, los valores  $CI_{50}$  de unión al receptor de andrógenos se determinaron ensayando diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado comenzando a 10 µM). Se midieron los recuentos por pocillo y los valores  $CI_{50}$  se determinaron por regresión lineal.
- 25 Para detectar la unión al receptor de andrógenos, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se ensayaron los compuestos representativos de la presente invención y otros compuestos con resultados como se indica en la lista de la Tabla B. Para los compuestos ensayados más de una vez cada resultado se indica por separado en la lista de la siguiente Tabla.
- 30

**TABLA B Unión al receptor de andrógenos (citosol de rata)**

| ID N° | % de Inhibición | Concentración | $CI_{50}$ (nM) |
|-------|-----------------|---------------|----------------|
| 1     | 22              | 1000 nM       |                |
| 2     | 2,5             | 1000 nM       |                |
| 3     | 6,6             | 1000 nM       |                |
| 4     | 10,75           | 1000 nM       |                |
| 5     | 5,5             | 1000 nM       |                |
| 8*    | -2              | 1000 nM       |                |
| 12    | 47,5            | 1000 nM       |                |
| 18    | 38              | 3000 nM       |                |
| 17    | 88              | 3000 nM       |                |
| 19    | -55             | 1000 nM       |                |
| 20    | -28,5           | 1000 nM       |                |
| 21    | -41,5           | 1000 nM       |                |



# ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID Nº | % de Inhibición | Concentración | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------|---------------|-----------------------|
| 22    | 5,325           | 1000 nM       |                       |
| 22    | -12,2           | 1000 nM       | >7700                 |
| 23    | -1,5            | 1000 nM       | 6000                  |
| 24    | 2               | 1000 nM       |                       |
| 25    | -83,5           | 1000 nM       |                       |
| 26    | 21              | 1000 nM       |                       |
| 27    | 14              | 1000 nM       | 3100                  |
| 28    | -3,4            | 1000 nM       | 7000                  |
| 29    | -1,8            | 1000 nM       | 4700                  |
| 30    | -7,7            | 1000 nM       | 4100                  |
| 31    | 20              | 1000 nM       | 4050                  |
| 32    | 34              | 1000 nM       | 43000                 |
| 33    | 11              | 1000 nM       | 29000                 |
| 34    | 18              | 1000 nM       | 5700                  |
| 35    | -19             | 1000 nM       | 4200                  |
| 36    | -34             | 1000 nM       | >100000               |
| 37    | 25              | 1000 nM       | 3600                  |
| 38    | 16              | 1000 nM       | 8800                  |
| 39    | 6               | 1000 nM       | >6100                 |
| 40    | -2,5            | 1000 nM       | 3800                  |
| 41    | 20              | 1000 nM       | 2300                  |
| 42    | 23              | 1000 nM       | 7100                  |
| 43    | 5,8             | 1000 nM       | 9100                  |
| 47    | 81              | 3000 nM       |                       |
| 49    | 48              | 3000 nM       |                       |
| 52    | 94,5            | 1000 nM       | 79                    |
| 53    | 9,75            | 1000 nM       |                       |
| 54    | 5,5             | 1000 nM       |                       |
| 55    |                 |               | 180                   |
| 55    | 5,5             | 1000 nM       |                       |
| 56    | 38,5            | 1000 nM       |                       |
| 57    |                 |               | 100                   |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID Nº | % de Inhibición | Concentración | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------|---------------|-----------------------|
| 57    | 78,5            | 1000 nM       |                       |
| 58    | 79,5            | 1000 nM       |                       |
| 59    | 67,5            | 1000 nM       | 220                   |
| 60    | 44,5            | 1000 nM       | >10000                |
| 61    | 73              | 1000 nM       |                       |
| 62    | 69              | 1000 nM       |                       |
| 63    | 47,5            | 1000 nM       |                       |
| 64    | 61,5            | 1000 nM       |                       |
| 65    | 47,5            | 1000 nM       |                       |
| 66    | -12             | 1000 nM       |                       |
| 67    | 25,5            | 1000 nM       |                       |
| 68    | 36              | 1000 nM       |                       |
| 69    | 31              | 1000 nM       |                       |
| 70    | 33,65           | 1000 nM       |                       |
| 75    | 13,15           | 1000 nM       |                       |
| 76    | -30,5           | 1000 nM       |                       |
| 77    | -9,25           | 1000 nM       |                       |
| 78    | 16,56           | 1000 nM       |                       |
| 79    | 48,5            | 1000 nM       |                       |
| 80    | -24,95          | 1000 nM       |                       |
| 81    | 5,2             | 1000 nM       |                       |
| 82    | 69,75           | 1000 nM       | 640                   |
| 82    | 83              | , 1000 nM     |                       |
| 83    | 69              | 1000 nM       |                       |
| 83    |                 |               | 120                   |
| 84    | 86              | 1000 nM       | 240                   |
| 85    | 78,5            | 1000 nM       | 110                   |
| 85    | 89              | 1000 nM       |                       |
| 86    | 72,5            | 1000 nM       | 240                   |
| 87    | 85              | 1000 nM       |                       |
| 87    | 61,5            | 1000 nM       | 120                   |
| 88    | -17,45          | 1000 nM       |                       |
| 90    | -2,5            | 1000 nM       |                       |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID Nº | % de Inhibición | Concentración | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------|---------------|-----------------------|
| 91    | 36              | 1000 nM       |                       |
| 92    | 14,68           | 1000 nM       |                       |
| 93    | 35              | 1000 nM       |                       |
| 94    | 21,8            | 1000 nM       |                       |
| 95    | 56,5            | 1000 nM       |                       |
| 96    | 74              | 1000 nM       |                       |
| 96    | 59              | 1000 nM       |                       |
| 97    | 25              | 1000 nM       |                       |
| 98    | -31             | 1000 nM       |                       |
| 99    | 8,5             | 1000 nM       |                       |
| 100   | 80              | 1000 nM       |                       |
| 101   | -24,94          | 1000 nM       |                       |
| 102   | 73,5            | 1000 nM       | 140                   |
| 104   | 94,5            | 1000 nM       |                       |
| 104   | 110             | 3000 nM       |                       |
| 105   | 61,5            | 1000 nM       | 98                    |
| 106   | 63              | 1000 nM       | 300                   |
| 107   | 1,5             | 1000 nM       |                       |
| 108   | 17,5            | 1000 nM       |                       |
| 109   | 49              | 1000 nM       |                       |
| 110   | 58,5            | 1000 nM       |                       |
| 112   | 39,5            | 1000 nM       |                       |
| 113   | -17,5           | 1000 nM       |                       |
| 113   | 75,5            | 1000 nM       |                       |
| 114   | 61              | 1000 nM       |                       |
| 115   | 54,5            | 1000 nM       | 1300                  |
| 116   | 28,4            | 1000 nM       |                       |
| 117   | 32,5            | 1000 nM       |                       |
| 118   | 80,5            | 3000 nM       |                       |
| 120   | 130             | 3000 nM       |                       |
| 121   | 86              | 3000 nM       |                       |
| 122   | 83,5            | 3000 nM       |                       |
| 123   | 77              | 3000 nM       |                       |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID Nº | % de Inhibición | Concentración | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------|---------------|-----------------------|
| 123   | 15              | 3000 nM       |                       |
| 124   | 66,5            | 3000 nM       |                       |
| 124   | 4,4             | 3000 nM       |                       |
| 125   | 21              | 3000 nM       |                       |
| 126   | -30             | 3000 nM       |                       |
| 127   | -35             | 3000 nM       |                       |
| 127   | 36              | 3000 nM       |                       |
| 128   | 25              | 3000 nM       |                       |
| 129   | 39,5            | 3000 nM       |                       |
| 130   | 32,55           | 3000 nM       |                       |
| 131   | 120             | 3000 nM       |                       |
| 132   | 64,5            | 3000 nM       |                       |
| 133   | 54              | 3000 nM       |                       |
| 135   | 130             | 3000 nM       |                       |
| 136   | 38              | 3000 nM       |                       |
| 137   | 57,5            | 3000 nM       |                       |
| 138   | 110             | 3000 nM       |                       |
| 139   | 87,5            | 3000 nM       |                       |
| 139   | 31,5            | 3000 nM       |                       |
| 140   | 47              | 3000 nM       |                       |
| 141   | -4,5            | 3000 nM       |                       |
| 142   | 92              | 3000 nM       |                       |
| 143   | 14              | 3000 nM       |                       |
| 144   | 79              | 3000 nM       |                       |
| 145   | 58              | 3000 nM       |                       |
| 147   | 68              | 3000 nM       |                       |
| 148   | 94              | 3000 nM       |                       |
| 149   | 94              | 3000 nM       |                       |
| 149   | 77              | 3000 nM       |                       |
| 150   | 120             | 3000 nM       |                       |
| 151   | 100             | 3000 nM       |                       |
| 152   | 97              | 3000 nM       |                       |
| 154   | 29              | 3000 nM       |                       |

# ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| <b>ID N°</b>                 | <b>% de Inhibición</b> | <b>Concentración</b> | <b>CI<sub>50</sub> (nM)</b> |
|------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| 155                          | -6,1                   | 3000 nM              |                             |
| 156                          | 66                     | 3000 nM              |                             |
| 158                          | 52                     | 3000 nM              |                             |
| 159                          | 93                     | 3000 nM              |                             |
| 160                          | 65                     | 3000 nM              |                             |
| 161                          | 39                     | 3000 nM              |                             |
| 162                          | 0,69                   | 3000 nM              |                             |
| 164                          | 52                     | 3000 nM              |                             |
| 165                          | 52                     | 3000 nM              |                             |
| 168                          | 41                     | 3000 nM              |                             |
| 169                          | 62                     | 3000 nM              |                             |
| 170                          | 80                     | 3000 nM              |                             |
| 171                          | 18                     | 3000 nM              |                             |
| 171                          |                        |                      | 320                         |
| 173                          | 32                     | 3000 nM              |                             |
| 176                          | 90                     | 3000 nM              |                             |
| 253                          | 33,5                   | 1000 nM              |                             |
| 254                          |                        |                      | 670                         |
| 254                          | 41                     | 1000 nM              |                             |
| 255                          | 26                     | 1000 nM              |                             |
| 258                          | 35,4                   | 1000 nM              |                             |
| 261                          | 14,05                  | 1000 nM              |                             |
| 262                          | -8,4                   | 1000 nM              |                             |
| 265                          | 93,5                   | 3000 nM              |                             |
| 266                          | 12,4                   | 3000 nM              |                             |
| 267                          | 79                     | 3000 nM              |                             |
| 267                          | 28                     | 3000 nM              |                             |
| 268                          | -3,3                   | 3000 nM              |                             |
| *de acuerdo con la invención |                        |                      |                             |

**Ejemplo 94**

Ensayo de unión al receptor de andrógenos de células COS-7 enteras, transducción de adenovirus

Día Uno:

5 Se sembraron células COS-7 en placas de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo, en una solución de DMEM/F12 (GIBCO) que contenía suero bovino fetal tratado con carbón vegetal al 10% (v/v) (Hyclone) y sin rojo de fenol. Después las células se incubaron durante una noche a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5% (v/v).

Día Dos:

Se prepararon soluciones del compuesto de ensayo diluyendo, si fuera necesario, el compuesto de ensayo en DMSO al 100% (v/v). Cada dilución produjo una solución que era 625X la concentración de ensayo final deseada.

10 Después, 1 ml de DMEM/F12 sin rojo de fenol se transfirió con una pipeta a cada uno de los pocillos de un bloque de ensayo de 96 pocillos de 2 ml. Después 4 µl del compuesto de ensayo 625X se transfirieron con una pipeta a cada uno de los pocillos del bloque de ensayo. Los pocillos se mezclaron cuidadosamente con la pipeta.

En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml, se preparó una dilución de metil-trienolona marcada con tritio 2,5 nM en DMEM/F12 sin rojo de fenol ([<sup>3</sup>H]R1881; Perkin-Elmer).

15 En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml, se preparó una dilución en DMEM/F12 del adenovirus AdEasy<sup>+</sup>rAR a una moi (multiplicidad de infección) de 1:50 por pocillo.

20 El medio se retiró de las placas de 96 pocillos por inversión y las placas se secaron muy pronto, invertidas sobre un paño estéril. Después de retirar el medio, tan pronto como fuera posible, a cada pocillo, por duplicado, se añadieron 40 µl del compuesto de ensayo diluido. Después a cada pocillo se le añadieron 40 µl de [<sup>3</sup>H]R1881 2,5 nM y 20 µl de adenovirus diluido. Las placas después se incubaron durante 48 horas a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5% (v/v).

Día Cuatro:

El medio se retiró de las placas incubadas anteriores por inversión y se secaron. Después cada pocillo se lavó con 0,35 ml de PBS 1X. Después el PBS se retiró de las placas por inversión y las placas se secaron.

25 Después a cada pocillo se añadieron 50 µl de Tritón X-100 (Sigma) al 0,5% (v/v) en PBS 1X y las placas se colocaron en un agitador rotatorio durante 5 minutos. El contenido de cada pocillo se transfirió después a una placa de escintilación OptiPlate-96 (Packard). Después a cada pocillo se añadieron 0,2 ml de Microscint-20 (Packard) y se realizó el recuento de los pocillos sobre un TopCount (Packard).

30 En el ensayo de unión e porcentaje de inhibición se determinó ensayando diluciones del compuesto de ensayo (normalmente por duplicado de 10 µM). Los recuentos por pocillo se midieron y se determinaron los porcentajes de inhibición. En el ensayo de unión los valores CI<sub>50</sub> de la unión al receptor de andrógenos se determinaron ensayando diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado comenzando a 10 µM). Los recuentos por pocillo se midieron y los valores CI<sub>50</sub> se determinaron por regresión lineal.

35 Para detectar la unión al receptor de andrógenos, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se ensayaron los compuestos con resultados como se indica en la lista de la Tabla C. A menos que se indique otra cosa, el % de inhibición de unión a COS se determinó usando una concentración de 3000 nM. Para los compuestos ensayados más de una vez, cada resultado se indica por separado en la lista de la siguiente Tabla

**TABLA C: Unión a COS**

| ID Nº | % de Inhibición | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------|-----------------------|
| 10    |                 | >3000                 |
| 11    |                 | >3000                 |
| 17    |                 | >1500                 |
| 47    | 78              | >1000                 |
| 49    | 30              | >3000                 |
| 50    | 7               |                       |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID Nº | % de Inhibición | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------|-----------------------|
| 51    | 54              |                       |
| 104   | 94              | 1000                  |
| 118   |                 | >1500                 |
| 118   | 62              | >1300                 |
| 120   | 86              | 205                   |
| 121   | 72              | >1800                 |
| 122   | 66              | >1600                 |
| 123   | 82              | >1800                 |
| 123   | 32              | >3000                 |
| 124   | 54              | >880                  |
| 124   | 11              | >3000                 |
| 125   | 30              |                       |
| 126   | 29              |                       |
| 127   | 41              |                       |
| 127   | 74              | >1200                 |
| 128   | 21              | >1500                 |
| 129   | 10              |                       |
| 130   | -8              |                       |
| 131   | 84              | >1600                 |
| 132   | 8,7             | >3000                 |
| 133   | 65              | >1500                 |
| 134   |                 | >10000                |
| 135   | 98              | 320                   |
| 136   | 4,8             | 526,7                 |
| 137   | 73              | >1500                 |
| 138   | 78              | 317                   |
| 139   | 94              | 63                    |
| 139   | 97              | 252,5                 |
| 140   | 51,5            | >1500                 |
| 141   | 42              |                       |
| 141   |                 | >3000                 |
| 142   | 90              | 220                   |
| 143   | 68              | >1500                 |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID Nº | % de Inhibición | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------|-----------------------|
| 144   |                 | 375                   |
| 145   | 84,7            | 36,7                  |
| 147   | 6,1             | >3000                 |
| 148   | 32              | >2400                 |
| 149   | 63              | 780                   |
| 149   | 78              | >790                  |
| 150   | 81              | 165                   |
| 150   | 74              | 626,5                 |
| 151   |                 | >970                  |
| 151   | 55              | 2185,5                |
| 152   | 39              | 108                   |
| 154   | 50              |                       |
| 155   | 35              |                       |
| 156   | 42              | >1000                 |
| 156   | 52              | >1000                 |
| 158   | 62              | 160                   |
| 158   | 56              | 550                   |
| 159   | 90              | 240                   |
| 160   | 84              | 250                   |
| 161   | 20              |                       |
| 162   | 56              |                       |
| 164   | 68              | >1000                 |
| 165   | 69              | >3000                 |
| 166   |                 | 3000                  |
| 167   |                 | >3000                 |
| 168   | 60              | >3000                 |
| 169   | 90              | 48                    |
| 170   | 67              | >3000                 |
| 171   | 92              | 145                   |
| 171   | 94              |                       |
| 173   | 17              | >3000                 |
| 175   |                 | >3000                 |
| 176   | 75              | 1500                  |



ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID Nº | % de Inhibición | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------|-----------------------|
| 177   | 90              | 88                    |
| 180   | 24              |                       |
| 185   | 92              | 61                    |
| 189   | 100             | 280                   |
| 190   | 100             | 292                   |
| 191   | 65              | 840                   |
| 192   | 86              | 82                    |
| 194   | 80              | 320                   |
| 196   | 53              |                       |
| 197   | 86              | >3000                 |
| 198   | 55              |                       |
| 199   | 82              | 310                   |
| 200   | 97              | 1000                  |
| 201   | 86              | 340                   |
| 202   | 50              |                       |
| 206   | -40             |                       |
| 207   | -35             |                       |
| 207   | 39              |                       |
| 208   | -26             |                       |
| 208   | -22             |                       |
| 209   | 61              | 1843,3                |
| 211   | 43              |                       |
| 212   | 86              | 98                    |
| 213   | 71              | >600                  |
| 214   |                 | >3000                 |
| 217   |                 | 792,4                 |
| 217   | 38              | >3000                 |
| 217   | 61              | 493,1                 |
| 217   | 69              | 149,1                 |
| 219   |                 | 6,2                   |
| 220   |                 | 34                    |
| 222   | 42              | 1584                  |
| 225   | 82              | 141,6                 |

(Cont.)

| ID Nº | % de Inhibición | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------|-----------------------|
| 230   | 49              |                       |
| 231   | 73              | 665                   |
| 231   | 78              | >3000                 |
| 233   | 95              | 45,6                  |
| 233   | 81              |                       |
| 234   | 71              | 539,4                 |
| 235   | 78              | 519,7                 |
| 236   | 83              | 105                   |
| 240   | 48              |                       |
| 241   | 48              |                       |
| 242   | 92              | 305,1                 |
| 244   | 32              |                       |
| 245   | 47              |                       |
| 246   | 70              | 616,2                 |
| 247   | 90              | 60,7                  |
| 248   | 24              |                       |
| 250   | 79              |                       |
| 251   | 85              | 220                   |
| 252   | 68              | >3000                 |
| 265   | 86              | 585                   |
| 266   | 38              |                       |
| 267   | 75              | 264                   |
| 267   | 79              | 89,6                  |
| 268   | 42              |                       |

**Ejemplo 95**

Ensayo funcional del receptor de andrógenos en L929, transducción de adenovirus

Día Uno:

- 5 Células L929 se sembraron en placas de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo, en DMEM/F12 (GIBCO) que contenía suero bovino fetal tratado con carbón vegetal al 10% (v/v) (Hyclone) y sin rojo de fenol. Después las placas se incubaron durante una noche a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5% (v/v).

Día Dos:

Se prepararon diluciones del compuesto de ensayo en DMSO al 100% (v/v), si fuera necesario. Cada dilución se hizo a 1250X la concentración de ensayo final deseada.

- 10 En primer lugar, 2 ml de DMEM/F12 sin rojo de fenol se transfirió con pipeta a los pocillos de un bloque de ensayo de 96 pocillos de 2 ml. Después, 4 µl de las diluciones del compuesto de ensayo 1250X se transfirieron con pipeta a

cada pocillo del bloque de ensayo. Las mezclas en el interior de los pocillos se mezclaron cuidadosamente con la pipeta.

En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml, se preparó una dilución de R1881 (metil-trienolona) 2,5 nM (2,5X) en DMEM/F12 sin rojo de fenol.

- 5 En un segundo tubo de centrifuga de 15 ml o 50 ml, se preparó una solución que contenía el mismo volumen que el primero y el mismo volumen de DMSO al 100% (v/v) que el volumen de R1881 usado en el primer tubo.

En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml, se preparó una dilución en DMEM/F12 del adenovirus AdEasy<sup>+</sup>rAR a una moi de 1:50 por pocillo.

- 10 El medio se retiró de las placas de 96 pocillos por inversión y se secaron muy pronto invertidas. Después de retirar el medio, tan pronto como fuera posible, se añadieron a cada pocillo, por duplicado, 40 µl del compuesto de ensayo sin marcar. A cada pocillo escogido para el ensayo antagonista se añadieron 40 µl de la dilución R1881 2,5 nM. A cada pocillo escogido para el ensayo agonista se añadieron 40 µl de dilución de DMSO. Después, a los pocillos se añadieron 20 µl de adenovirus diluido. Las placas se incubaron durante 48 horas a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5% (v/v).

- 15 Día Cuatro:

A cada pocillo se le añadieron 100 µl de sustrato de ensayo luciferasa Steady-Glo (Promega) y las placas se colocaron en un agitador rotatorio durante 1 minuto. Después las placas se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante una hora. Después, el contenido de cada pocillo se transfirió a una placa de microtitulación blanca (Packard) y se realizó la lectura sobre un Luminoskan Ascent (Thermo Lab Systems).

- 20 A menos que se indique otra cosa la actividad en porcentaje del RA L929 se determinó ensayando diluciones de los compuestos del ensayo usando una concentración de 3000 nM. El porcentaje de inhibición de L929 se determinó ensayando diluciones del compuesto de ensayo usando una concentración de 3000 nM. Los valores CE<sub>50</sub> y CI<sub>50</sub> se determinaron ensayando diluciones en serie de los compuestos de ensayo (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado comenzando a 10 µM). La actividad luciferasa por pocillo se midió y los valores CE<sub>50</sub> y CI<sub>50</sub> se determinaron por regresión lineal

Para determinar la actividad funcional los compuestos se ensayaron en el receptor de andrógenos de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente con resultados como se indican en la lista de la Tabla D. Para los compuestos ensayados más de una vez, cada resultado se indica, por separado, en la lista de la siguiente Tabla.

**TABLA D: ENSAYO FUNCIONAL DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN L929**

| ID N° | % de Actividad | % de Inhibición | CE <sub>50</sub> (nM) | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| 47    | 2              | 75              |                       |                       |
| 49    | 2              | 8               |                       |                       |
| 50    | 2              | 36              |                       |                       |
| 51    | 2              | -39             |                       |                       |
| 104   | 9              | 18              |                       |                       |
| 118   | -2 a 8000 nM   | 63              | >8000                 | 3067,5                |
| 120   | -5             | 44              |                       |                       |
| 121   | -4             | 54              |                       |                       |
| 122   | 10             | 35              |                       |                       |
| 123   | -4             | 1               |                       |                       |
| 123   | 1 a 8000 nM    | 30              |                       |                       |
| 124   | -4             | 20              |                       |                       |
| 124   | -4             | 99              |                       |                       |
| 125   | -5             | 28              |                       |                       |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID Nº | % de Actividad | % de Inhibición | CE <sub>50</sub> (nM) | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| 126   | -5             | 25              |                       |                       |
| 127   | -5             | 66              |                       |                       |
| 127   | -5             | 32              |                       |                       |
| 128   | -4             | 44              |                       |                       |
| 129   | -5             | -8              |                       |                       |
| 130   | -5             | 46              |                       |                       |
| 131   | -5             | -4              |                       |                       |
| 132   | -5             | 48              |                       |                       |
| 133   | -4             | 19              |                       |                       |
| 135   | 0              | 40              |                       |                       |
| 136   | 0              | 75              |                       |                       |
| 137   | 0              | 77              |                       |                       |
| 138   | 0              | 19              |                       |                       |
| 139   | 0              | 43              |                       |                       |
| 139   | 1              | 91              |                       |                       |
| 140   | 0              | 78              |                       |                       |
| 141   | 0              | 42              |                       |                       |
| 142   | 0              | 78              |                       |                       |
| 143   | 0              | 67              |                       |                       |
| 144   | 0              | 82              |                       |                       |
| 145   | 1              | 94              |                       |                       |
| 147   | 0              | 43              |                       |                       |
| 148   | 0              | 77              |                       |                       |
| 149   | 2              | 77              |                       |                       |
| 150   | 0 a 8000 nM    |                 | >8000                 | 303,4                 |
| 151   | -1 a 8000 nM   |                 | >8000                 | 533,4                 |
| 154   | 2              | 7               |                       |                       |
| 155   | 2              | -2              |                       |                       |
| 156   | 2              | 35              |                       |                       |
| 156   | 2              | 23              |                       |                       |
| 158   | 3              | 21              |                       |                       |
| 158   | 2              | 29              |                       |                       |

ES 2 371 170 T3

(Cont.)

| ID N° | % de Actividad | % de Inhibición | CE <sub>50</sub> (nM) | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| 159   | 2              | 82              |                       |                       |
| 160   | 1              | 76              |                       |                       |
| 161   | 2              | 24              |                       |                       |
| 162   | 2              | 64              |                       |                       |
| 164   | 2              | 71              |                       |                       |
| 165   | 1              | 100             |                       |                       |
| 168   | 3              | 26              |                       |                       |
| 169   | 2              | 98              |                       |                       |
| 170   | 2              | 67              |                       |                       |
| 171   | -1 a 8000 nM   | 101             | >8000                 | 366                   |
| 171   | 11             | 70              |                       |                       |
| 173   | 2              | 40              |                       |                       |
| 176   | 3              | 81              |                       |                       |
| 177   | 2              | 89              |                       |                       |
| 180   | 2              | -11             |                       |                       |
| 185   | 2              | 97              |                       |                       |
| 189   | 3              | 85              |                       |                       |
| 190   | 1              | 97              |                       |                       |
| 191   | 2              | -6              |                       |                       |
| 192   | 8              | 89              |                       |                       |
| 194   | 2              | 40              |                       |                       |
| 196   | 13             | -119            |                       |                       |
| 197   | 2              | -26             |                       |                       |
| 198   | 7              | 24              |                       |                       |
| 199   | 2              | 59              |                       |                       |
| 200   | 1              | 96              |                       |                       |
| 201   | 2              | 83              |                       |                       |
| 202   | 1              | 21              |                       |                       |
| 206   | 5              | 88              |                       |                       |
| 207   | 1              | 101             |                       |                       |
| 207   | -1             | 101             | >8000                 | 492,2                 |
| 208   | 1              | 24              |                       |                       |
| 209   | -3 a 8000 nM   | 87              | >8000                 | 372,4                 |

(Cont.)

| ID N° | % de Actividad | % de Inhibición | CE <sub>50</sub> (nM) | CI <sub>50</sub> (nM) |
|-------|----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| 211   | -1             | 88              |                       |                       |
| 212   | -3             | 101             |                       |                       |
| 213   | -1 a 8000 nM   | 92              | >8000                 | 371,8                 |
| 217   | 0 a 8000 nM    | 87              | >8000                 | 969,4                 |
| 217   |                |                 |                       | 414,7                 |
| 217   | 5              | 80              |                       | 810                   |
| 218   | 0              | 62              |                       |                       |
| 219   | -3             | 103             |                       |                       |
| 220   | -3             | 103             |                       |                       |
| 221   | -1             | 23              |                       |                       |
| 222   | 0 a 8000 nM    | 61              | >8000                 | 2406,7                |
| 223   | 0 a 8000 nM    | 100             | >8000                 | 277,4                 |
| 225   | 1              | 97              |                       | 228,9                 |
| 230   | 0              | 45              |                       |                       |
| 231   | 0              | 75              |                       | 3184,4                |
| 231   | -1             | 37              |                       |                       |
| 233   | 0              | 97              |                       | 69,2                  |
| 234   | -1             | 99              |                       | 214,6                 |
| 235   | 3              | 95              |                       | 1842,7                |
| 236   | 2              | 103             |                       | 821,3                 |
| 240   | 0              | 47              |                       |                       |
| 251   | -1             | 90              |                       | 200                   |
| 252   | 1              | 65              |                       | 3100                  |
| 265   | -1             | 65              |                       |                       |
| 266   | -4             | 65              |                       |                       |
| 267   | -5             | -13             |                       |                       |
| 267   | 0              | 19              |                       |                       |
| 268   | 9              | 83              |                       |                       |

**Ejemplo 96****Ensayo *in vivo* del peso de la próstata ventral y de la vesícula seminal**

- 5 Una vez al día, durante cinco días, ratas macho Sprague Dawley (Charles River) inmaduras (de aproximadamente 50 g) castradas, se trataron con el compuesto de ensayo (normalmente mediante administración por vía oral a 40 mg/kg en un volumen de 0,3 ml, en ciclodextrina al 30% o vehículo metilcelulosa al 0,5%) y con propionato de testosterona (administrado por inyección subcutánea en el cogote a 2 mg/kg, en un volumen de 0,1 ml en aceite de

5 sésamo). Al sexto día, las ratas se sometieron a eutanasia por asfixia con dióxido de carbono. Se extirparon las próstatas ventrales y las vesículas seminales y se determinaron sus pesos en húmedo. La actividad del compuesto de ensayo se determinó como el porcentaje de inhibición de los pesos tisulares potenciados con testosterona, con un grupo de control tratado con vehículo establecido al 0% y un grupo de control tratado solo con testosterona establecido al 100%.

Un compuesto de ensayo se consideró "activo" si el peso de la próstata no ajustado al peso era  $\leq 40$  mg o si el % de inhibición del peso de la próstata, ajustado al peso corporal era  $\geq 40\%$  a una dosificación de 2 mg/día. Los valores  $ID_{50}$ , si se determinan, de  $\leq 15$  mg/día también indica un compuesto "activo".

10 Los compuestos Nos 136, 139, 140, 142, 143, 159, 165, 167, 169, 170, 171, 171, 175, 176, 177, 181, 185, 190, 191, 192, 202, 205, 206, 207, 208, 209, 212, 213, 217, 222, 223, 224, 225, 230, 231, 232, 233, 236, 237, 243, 244, 250, 251, 252, 275, 276, 277, 278, 284, 288, 289, 291, 319, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 344, 345, 347, 349, 354, 357 y 404 se ensayaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y se determinó que eran "activos".

15 Los compuestos Nos 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 47, 49, 50, 51, 85, 104, 113, 118, 123, 124, 126, 127, 129, 131, 133, 134, 135, 137, 138, 141, 146, 152, 153, 155, 156, 158, 160, 161, 162, 164, 166, 168, 173, 180, 189, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 204, 218, 219, 220, 221, 228, 234, 235, 240, 241, 242, 245, 247, 266, 267, 268, 269, 270, 273, 274, 279, 280, 281, 282, 285, 285, 287, 290, 294, 295, 317, 318, 322, 323, 324, 325, 326, 353, 397, 403, 405, 407, 408, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 426, 428, 429, 445 y 446 se ensayaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y se determinó que eran "inactivos". Obsérvese que, aunque algunos de estos compuestos han podido o no demostrar un efecto sobre el peso prostático y/o vesical, se indican en el presente documento como "inactivos" y no cumplen los criterios especificados definidos anteriormente.

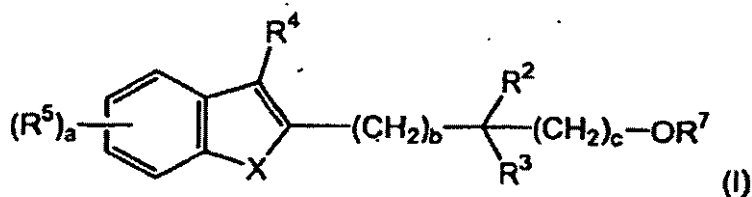
20

**Ejemplo 97**

25 Como un ejemplo, se formularon 50 mg del Compuesto N° 222, preparado como se ha descrito anteriormente, con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



X es O;

5  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y ciano; en el que el alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con  $-\text{Si}(\text{alquilo inferior})_3$ ;

a es un número entero de 0 a 4;

10  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo inferior})$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{alcoxi inferior})$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^A)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{alquilo inferior})$ ,  $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^A)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^A)-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo inferior})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^A)-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo inferior sustituido con halógeno})$  y arilo;

15 en el que cada  $R^A$  se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo inferior; en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;

20  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y  $-\text{Si}(\text{alquilo inferior})_3$ ;

$R^2$  es  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{Z}-\text{R}^6$ ;

25  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{Z}-\text{R}^6$ ; en el que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ ,  $-\text{O}-$  y  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ; en el que cada  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alqueno inferior, arilo, aralquilo, bifenilo, cicloalquilo, cicloalquil-(alquilo inferior), heteroarilo y heteroaril-(alquilo inferior); en el que el grupo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, solo o como parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino,  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{alquilo inferior})$  y  $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^A)_2$ ; en el que "inferior" se refiere a una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono con la condición de que cuando Z sea O entonces  $R^6$  sea distinto de alqueno inferior;

30 con la condición adicional de que cuando  $R^4$  sea hidrógeno, b sea 0, c sea 0,  $R^7$  sea hidrógeno y  $R^2$  sea hidrógeno, entonces  $R^3$  sea distinto de  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{fenilo}$ , en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior y carboxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{Z}-\text{R}^6$  y en el que Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$  y  $-\text{SO}_2-$ .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{Z}-\text{R}^6$  y en el que Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{O}-$  y  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ .

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

40  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y ciano;

en el que el alquilo inferior, el alqueno inferior o el alquino inferior está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con  $-\text{Si}(\text{alquilo inferior})_3$ ;

a es un número entero de 0 a 3;

45  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo inferior})$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{alcoxi inferior})$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo inferior})$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{trifluorometil})$  y fenilo;

50 en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, trifluorometoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;



R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)-Z-R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-Z-R<sup>6</sup>;

5 en el que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -S(O)<sub>0-2</sub>-, -O- y -O-C(O)-; en el que cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo y heteroaril-(alquilo inferior)-;

10 en el que el arilo o heteroarilo, tanto solo, como formando parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior o -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior); con la condición de que cuando Z sea O, entonces R<sup>6</sup> sea distinto de alqueno inferior;

15 con la condición adicional de que cuando R<sup>4</sup> sea hidrógeno, b sea 0, c sea 0, R<sup>7</sup> sea hidrógeno y R<sup>2</sup> sea hidrógeno, entonces R<sup>3</sup> sea distinto de CH<sub>2</sub>-O-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior y carboxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4

X es O;

20 R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y ciano; en el que el alquino inferior está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono terminal con -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

a es un número entero de 0 a 3;

25 R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, -NHC(O)-CF<sub>3</sub>, -C(O)-(alcoxi inferior) y fenilo sustituido con un halógeno;

b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y -Si(alquilo inferior)<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)-S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior);

30 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-Z-R<sup>6</sup>;

35 en el que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- y -O-C(O)-; en el que cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y -(alquilo inferior)-heteroarilo;

en el que el arilo o heteroarilo, tanto solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, (alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### 40 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5

X es O;

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, -CH=GH<sub>2</sub>, -CCH, ciano y -CC-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

a es un número entero de 0 a 3;

45 R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, nitro, amino, -NHC(O)-CF<sub>3</sub>, metoxicarbonilo y 3-clorofenilo;

b es un número entero de 0 a 1;

c es un número entero de 0 a 1;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

50 R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-S-etilo;

- R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, clorometilo, trifluorometilo, -CH<sub>2</sub>-O-(4-cianofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-(3-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-(3-trifluorometil-1-4-nitro-fenilo), -CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>-S-etilo, -CH<sub>2</sub>-S-butilo, -CH<sub>2</sub>-S-propilo, -CH<sub>2</sub>-S-isopropilo, -CH<sub>2</sub>-S-isobutilo, -CH<sub>2</sub>-S-alilo, -CH<sub>2</sub>-S-fenilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-clorofenilo); -CH<sub>2</sub>-S-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-carboxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-aminofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(4-dimetilamino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2,2,2-trifluoroetil), -CH<sub>2</sub>-S-bencilo, -CH<sub>2</sub>-S-ciclopentilo, -CH<sub>2</sub>-S-ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>-S-(2-tienil-metilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-furil-metilo), -CH<sub>2</sub>-S-(2-piridil-metilo), -CH<sub>2</sub>-SO-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO-fenilo, -CH<sub>2</sub>-SO-(3,4-diclorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO-(2,2,2-trifluoroetil), -CH<sub>2</sub>-SO-bencilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-etilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-propilo, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-hidroxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-aminofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-dimetilaminofenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(4-metoxifenilo), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(2,2,2-trifluoroetil), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-bencilo, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-metilo, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO-metilo, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-clorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-fluorofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-nitrofenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-metoxi-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-trifluoro-metil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-t-butil-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-fenilo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3,4-dicloro-fenilo),

60

-CH<sub>2</sub>O-C(O)-(2,6-dicloro-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-dimetil-amino-fenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(4-bifenilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(2-piridilo), -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(3-piridilo) y -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-(5-cloro-6-benzotienilo);  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.
8. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en terapia.
- 10 10. El uso de un compuesto, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de andrógenos.
- 15 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, anticoncepción masculina y potenciación de la función masculina, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.