

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 667**

51 Int. Cl.:
C07C 323/52 (2006.01) **C07D 333/20** (2006.01)
C07C 323/07 (2006.01) **C07D 307/52** (2006.01)
C07C 317/18 (2006.01) **A61K 31/10** (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
C07C 323/60 (2006.01)
C07D 295/20 (2006.01)
C07C 317/44 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05718427 .7**
96 Fecha de presentación: **13.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1740535**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE ARILMETANOSULFINILO SUSTITUIDOS CON UN GRUPO TIO.**

30 Prioridad:
13.04.2004 EP 04290983
07.05.2004 US 568991 P
12.04.2005 US 104074

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2012

73 Titular/es:
CEPHALON, INC.
41 MOORES ROAD, P.O. BOX 4011
FRAZER, PA 19355, US y
CEPHALON FRANCE

72 Inventor/es:
LESUR, Brigitte;
LOUVET, Philippe y
TRIPATHY, Rabindranath

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 373 667 T3

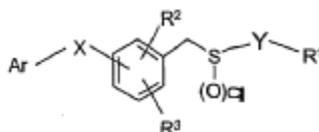
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 arilmetanosulfonilo sustituidos con un grupo TIO

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones químicas, a procesos para su preparación y a usos de las composiciones. Particularmente, la presente invención se refiere a composiciones de compuestos de fórmula (A):



(A)

10 y a su uso en el tratamiento de enfermedades, que incluye el tratamiento de la somnolencia, la promoción y/o el mejoramiento del estado de vigilia, preferentemente el mejoramiento del estado de vigilia en pacientes con somnolencia excesiva asociada a narcolepsia, apnea del sueño, preferentemente apnea/hipopnea obstructiva del sueño, trastorno por cambio de turno de trabajo; tratamiento de la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; isquemia cerebral; accidente cerebrovascular; trastornos de la alimentación; trastorno por déficit de atención ("TDA"), trastorno por déficit de atención con hiperactividad ("TDAH"); depresión; esquizofrenia; fatiga, preferentemente fatiga asociada a cáncer o enfermedades neurológicas, como esclerosis múltiple y síndrome de fatiga crónica; estimulación del apetito y aumento de peso y mejoramiento de la disfunción cognitiva.

Antecedentes de la invención

15 Los compuestos que se dan a conocer en este documento están relacionados con los análogos biológicos y químicos del modafinilo. El modafinilo, $C_{15}H_{15}NO_2S$, también conocido como 2-(benzhidriilsulfonil)acetamida, o 2-[(difenilmetil)sulfonil]acetamida, un derivado sintético de la acetamida con actividad de promoción de la vigilia, se describió en la patente francesa N° 78 05 510 y en la patente de los Estados Unidos N° 4,177,290 ("la patente '290"). Fue aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos para usar en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva asociada a narcolepsia. Los métodos para preparar el modafinilo y varios derivados se describen en la patente '290. El isómero levorrotatorio del modafinilo, junto con otros derivados del modafinilo se describen en la patente de los Estados Unidos N° 4,927,855, y se informa que son útiles para el tratamiento de la hipersomnia, la depresión, la enfermedad de Alzheimer y que tienen actividad frente a los síntomas de demencia y pérdida de la memoria, especialmente en los ancianos.

25 El modafinilo fue descrito también como un agente útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (patente de los Estados Unidos N° 5,180,745); en la protección del tejido cerebral contra la isquemia (patente de los Estados Unidos N° 5,391,576); en el tratamiento de incontinencia urinaria y fecal (patente de los Estados Unidos N° 5,401,776); y en el tratamiento de la apnea del sueño y los trastornos de origen central (patente de los Estados Unidos N° 5,612,379). Además, el modafinilo se puede usar en el tratamiento de trastornos de la alimentación, o para promover el aumento de peso o estimular el apetito en humanos o animales (patente de los Estados Unidos N° 6,455,588), o en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (patente de los Estados Unidos N° 6,346,548), o en la fatiga, especialmente la fatiga asociada a esclerosis múltiple (patente de los Estados Unidos N° 6,488,164). La patente de los Estados Unidos N° 4,066,686 describe diversos derivados del benzhidriilsulfonilo como útiles en el tratamiento de disturbios del sistema nervioso central.

35 Varias solicitudes de patente publicadas describen formas derivadas del modafinilo y el uso de los derivados del modafinilo en el tratamiento de diversos trastornos. Por ejemplo, la publicación PCT WO 99/25329 describe diversos análogos del modafinilo sustituidos con fenilo como útiles para tratar la somnolencia inducida por fármacos, especialmente la somnolencia asociada a la administración de morfina a pacientes con cáncer. La patente de los Estados Unidos N° 5,719,168 y la publicación PCT N° 95/01171 describen derivados del modafinilo útiles para modificar el comportamiento alimentario. La publicación PCT N° 02/10125 describe varios derivados del modafinilo, junto con diversas formas polimórficas del modafinilo.

Otras publicaciones que describen derivados del modafinilo incluyen la patente de los Estados Unidos N° 6,492,396, y la publicación PCT N° WO 02/10125.

45 Terauchi, H, *et al.* describen derivados de la nicotinamida útiles como inhibidores de la ATP-asa (Terauchi, H, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 313-321). En particular, se describen varias 2-(benzhidriilsulfonil)nicotinamidas sustituidas con N-alquilo.

Las patentes de los Estados Unidos N° 4,980,372 y 4,935,240 describen derivados del ácido benzoilaminofenoxibutanoico. En particular, se dan a conocer derivados sulfuro del modafinilo que contienen un

fenilo, y un grupo de unión fenilo sustituido entre el sulfuro y el carbonilo, y un arilo sustituido en la posición amida terminal.

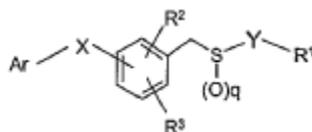
Se han dado a conocer otros derivados del modafinilo en los que los grupos fenilo terminales están constreñidos por un grupo de unión. Por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos N° 5,563,169, se dan a conocer ciertos derivados xantenilo y tiaxantenilo que tienen un arilo sustituido en la posición amida terminal.

Otros derivados xantenilo y tiaxantenilo se dan a conocer en Annis, I.; Barany, G. *Pept. Proc. Am. Pept. Symp.* 15th (fecha del encuentro 1997) 343-344, 1999 (preparación de un derivado xantenilo de un reactivo de Ellman, útil como reactivo en la síntesis de péptidos); Harn., Y.; Barany, G. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 3841-3848 (preparación de derivados de cisteína protegidos con S-xantenilo, útiles como reactivos en la síntesis de péptidos); y El-Sakka, I.A., et al. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1994, 327, 133-135 (derivados tiaxantenol del ácido tioglicólico).

Por lo tanto, existe la necesidad de una nueva clase de compuestos que posean las propiedades beneficiosas. Se descubrió que una clase de compuestos, a los que se hace referencia en este documento como tioacetamidas, son útiles para tratar o prevenir diversas enfermedades o trastornos divulgados en este documento.

Resumen de la invención

La presente invención en un aspecto apunta a varios compuestos nuevos de fórmula (A):



(A)

y a sus formas estereoisoméricas, a mezclas de sus formas estereoisoméricas, o a sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los miembros constituyentes se definen más adelante.

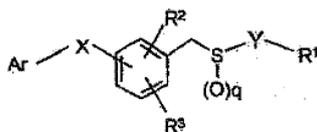
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que contengan los compuestos de la presente invención donde las composiciones contengan uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar métodos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos que incluyen el tratamiento de la somnolencia, la promoción y/o el mejoramiento del estado de vigilia, preferentemente el mejoramiento del estado de vigilia en pacientes con somnolencia excesiva asociada a narcolepsia, apnea del sueño, preferentemente apnea/hipopnea obstructiva del sueño y trastorno por cambio de turno de trabajo; tratamiento de la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; isquemia cerebral; accidente cerebrovascular; trastornos de la alimentación; trastorno por déficit de atención ("TDA"), trastorno por déficit de atención con hiperactividad ("TDAH"); depresión; esquizofrenia; fatiga, preferentemente fatiga asociada a cáncer o enfermedades neurológicas, como esclerosis múltiple y síndrome de fatiga crónica; estimulación del apetito y aumento de peso y mejoramiento de la disfunción cognitiva.

Esos y otros objetivos, características y ventajas de los compuestos de fórmula (A) se darán a conocer en la descripción detallada siguiente de la divulgación de la patente.

Descripción detallada de la invención

En una primera realización, la presente invención proporciona compuestos nuevos de fórmula (A):



(A)

donde:

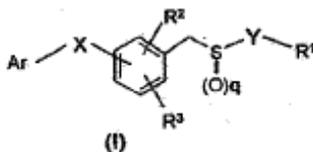
Ar se selecciona independientemente entre C₆-C₁₀ arilo y un heteroarilo de 5 a 10 miembros

donde:

- 5 C_6-C_{10} arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR^{22} , OR^{25} , $NR^{23}R^{24}$, NHOH, NO_2 , CN, CF_3 , C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_7 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, $C(=O)R^{22}$, CO_2R^{22} , $OC(=O)R^{22}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=O)R^{22}$, $NR^{21}CO_2R^{22}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=S)R^{22}$ y $S(O)_yR^{22}$;
- X es O, $S(O)_y$, $N(R^{10})$, $OC(R^{22})_2$, $C(R^{22})_2O$, $C(R^{22})_2NR^{21}$, $NR^{21}C(R^{22})_2$, $C(=O)N(R^{21})$, $NR^{21}C(=O)$, $S(O)_2NR^{22}$, $NR^{22}S(O)_2$, $C(R^{22})_2C(R^{22})_2$, $CR^{21}=CR^{21}$, $C\equiv C$;
- Y es C_1-C_6 alquileo; o
 $(C_1-C_4 \text{ alquileo})_m-Z-(C_1-C_4 \text{ alquileo})_n$;
- 10 donde dichos grupos alquileo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;
- Z es O, NR^{10A} , $S(O)_y$, $CR^{21}=CR^{21}$, $C\equiv C$, C_6-C_{10} arileno, heteroarileno de 5-10 miembros, C_3-C_6 cicloalquileo, o heterocicloalquileo de 3-6 miembros; donde dichos grupos arileno, heteroarileno, cicloalquileo y heterocicloalquileo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;
- 15 R^1 se selecciona entre $NR^{12}R^{13}$, $NR^{21}C(=O)R^{14}$, $C(=O)R^{14}$, CO_2R^{11} , $OC(=O)R^{11}$, $C(=O)NR^{12}R^{13}$, $C(=NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $OC(=O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{21}S(O)_2R^{11}$, $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ y $NR^{21}S(O)_2NR^{12}R^{13}$
- R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OR^{22} , OR^{25} , $NR^{23}R^{24}$, NHOH, NO_2 , CN, CF_3 , C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_7 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, $C(=O)R^{22}$, CO_2R^{22} , $OC(=O)R^{22}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=O)R^{22}$, $NR^{21}CO_2R^{22}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=S)R^{22}$ y $S(O)_yR^{22}$;
- 20 R^{10} y R^{10A} se seleccionan cada uno independientemente entre H, C_1-C_6 alquilo, C_6-C_{10} arilo, $C(=O)R^{14}$ y $S(O)_yR^{14}$; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;
- R^{11} cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C_3-C_7 alquilo y C_6-C_{10} arilo; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;
- 25 R^{12} y R^{13} cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H y C_1-C_6 alquilo, o R^{12} y R^{13} , junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;
- donde dichos grupos alquilo y anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;
- R^{14} cada vez que aparece se selecciona independientemente entre C_1-C_6 alquilo, C_6-C_{10} arilo y arilalquilo; donde dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;
- 30 R^{20} cada vez que aparece se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR^{22} , OR^{25} , $NR^{23}R^{24}$, NHOH, NO_2 , CN, CF_3 , C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres OH, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_7 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, $C(=O)R^{22}$, CO_2R^{22} , $OC(=O)R^{22}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=O)R^{22}$, $NR^{21}CO_2R^{22}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=S)R^{22}$ y $S(O)_yR^{22}$;
- 35 R^{21} cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y C_1-C_6 alquilo;
- R^{22} cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C_1-C_6 alquilo y C_6-C_{10} arilo;
- R^{23} y R^{24} cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C_1-C_6 alquilo y C_6-C_{10} arilo, o R^{23} y R^{24} , junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;
- 40 R^{25} cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido de fórmula $-(C=O)CH(NH_2)$ -(cadena lateral), donde la cadena lateral se define en la tabla 2;
- m es 0 o 1;
- n es 0 o 1;
- q es 1;
- y es 0, 1 o 2;
- 45 Ar-X está en posición orto o para respecto a $-(CH_2)_q-S(O)_q-Y-R^1$
 excepto en los compuestos donde:
- Y es C_2 alquileo sustituido con uno a tres C_1-C_6 alquilo y/o $NR^{23}R^{24}$
 y/o $NR^{21}CO_2R^{22}$; y
 R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$;

y sus formas estereoisoméricas, las mezclas de sus formas estereoisoméricas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una segunda realización, la presente invención estipula un compuesto de fórmula (I),



5

donde:

Ar se selecciona independientemente entre C₆-C₁₀ arilo y un heteroarilo de 5 a 10 miembros

donde:

10 C₆-C₁₀ arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

15 X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, C(R²²)₂O, C(R²²)₂NR²¹, NR²¹C(R²²)₂, C(=O)N(R²¹), NR²¹C(=O), S(O)₂NR²², NR²²S(O)₂, C(R²²)₂C(R²²)₂, CR²¹=CR²¹, C≡C;

Y es C₁-C₆ alqueno;

(C₁-C₄ alqueno)_m-Z¹-(C₁-C₄ alqueno)_n;

C₁-C₄ alqueno-Z²-C₁-C₄ alqueno;

20 donde dichos grupos alqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

Z¹ es CR²¹=CR²¹, C≡C, C₆-C₁₀ arileno, heteroarileno de 5-10 miembros,

C₃-C₆ cicloalqueno, o heterocicloalqueno de 3-6 miembros; donde dichos grupos arileno, heteroarileno, cicloalqueno y heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

Z² es O, NR^{10A} o S(O)_y;

25 R¹ se selecciona entre NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)R¹⁴, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, OC(=O)R¹¹,

C(=O)NR¹²R¹³, C(=NR¹¹)NR¹²R¹³, OC(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(O)₂R¹¹, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³ y NR²¹S(O)₂NR¹²R¹³;

donde dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

30 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

R¹⁰ y R^{10A} se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, C(=O)R¹⁴ y S(O)_yR¹⁴; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

35 R¹¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₃-C₇ alquilo y C₆-C₁₀ arilo; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹² y R¹³ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

donde dichos grupos alquilo y anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

40 R¹⁴ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo y arilalquilo;

donde dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R²⁰ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres OH, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²²,

CO_2R^{22} , OC(=O)R^{22} , $\text{C(=O)NR}^{23}\text{R}^{24}$, $\text{NR}^{21}\text{C(=O)R}^{22}$, $\text{NR}^{21}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{OC(=O)NR}^{23}\text{R}^{24}$, $\text{NR}^{21}\text{C(=S)R}^{22}$ y $\text{S(O)}_y\text{R}^{22}$;

R^{21} cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

R^{22} cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo y $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo;

5 R^{23} y R^{24} cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo y $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo, o R^{23} y R^{24} , junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R^{25} cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido luego de la eliminación del grupo hidroxilo del grupo carboxilo;

m es 0 o 1;

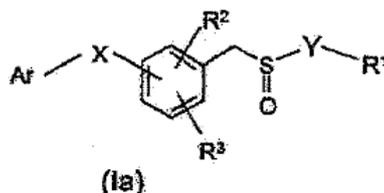
10 n es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

y es 0, 1 o 2;

y sus formas estereoisoméricas, las mezclas de sus formas estereoisoméricas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización preferida de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia)



donde:

Ar se selecciona independientemente entre $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo y un heteroarilo de 5 a 10 miembros donde:

$\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR^{22} , OR^{25} , $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, NHOH, NO_2 , CN, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, fenilo, arilalquilo y C(=O)R^{22} ;

20 X es O, S(O)_y , $\text{N(R}^{10})$, $\text{OC(R}^{22})_2$, $\text{C(R}^{22})_2\text{O}$, $\text{C(R}^{22})_2\text{NR}^{21}$, $\text{NR}^{21}\text{C(R}^{22})_2$, $\text{C(=O)N(R}^{21})$, $\text{NR}^{21}\text{C(=O)}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{22}$, $\text{NR}^{22}\text{S(O)}_2$;

Y es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquileno;

$\text{C}_1\text{-C}_4$ alquileno- $\text{Z}^1\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{ alquileno)}_n$; o

$\text{C}_1\text{-C}_4$ alquileno- $\text{Z}^2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alquileno;

25 donde dichos grupos alquileno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;

Z^1 es $\text{CR}^{21}=\text{CR}^{21}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arileno, heteroarileno de 5-10 miembros,

$\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquileno, o heterocicloalquileno de 3-6 miembros;

Z^2 es O, NR^{10A} o S(O)_y ;

R^1 se selecciona entre $\text{NR}^{21}\text{C(=O)R}^{14}$, C(=O)R^{14} , CO_2R^{11} , OC(=O)R^{11} ,

30 $\text{C(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C(=NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{OC(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{21}\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{21}\text{C(=O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ y $\text{NR}^{21}\text{S(O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OR^{22} , OR^{25} , $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, NHOH, NO_2 , CN, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo o C(=O)R^{22} ;

R^{10} y R^{10A} se seleccionan cada uno independientemente entre H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, C(=O)R^{14} y $\text{S(O)}_y\text{R}^{14}$; donde dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;

35 R^{11} cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y $\text{C}_3\text{-C}_7$ alquilo; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;

R^{12} y R^{13} cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H y $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, o R^{12} y R^{13} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

40 donde dichos grupos alquilo, arilo y anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;

R¹⁴ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo y arilalquilo;

donde dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R²⁰ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, fenilo, bencilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

R²¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo;

R²² cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₆-C₁₀ arilo;

R²³ y R²⁴ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo, o R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁵ cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido de fórmula -(C=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), donde la cadena lateral se define en la tabla 2;

n es 0 o 1;

y es 0, 1 o 2;

y sus formas estereoisoméricas, las mezclas de sus formas estereoisoméricas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) donde Y es C₁-C₆ alquileo, C₁-C₄ alquileo-Z¹-C₁-C₄ alquileo, o C₁-C₄ alquileo-Z²-C₁-C₄ alquileo, donde dichos grupos alquileo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos C₁-C₆ alquilo; Z¹ es CR²¹=CR²¹, C≡C o fenilo; Z² es O, NR^{10A}, o S(O)_y; R¹ se selecciona entre NR²¹C(=O)R¹⁴, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, OC(=O)R¹¹ y C(=O)NR¹²R¹³. En otros aspectos, Y es C₁-C₆ alquileo o C₁-C₄ alquileo-Z¹-C₁-C₄ alquileo. En otros aspectos, Y es C₁-C₆ alquileo. En otros aspectos R¹ es C(=O)NR¹²R¹³.

En ciertos aspectos de la presente invención, se incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) donde Ar es fenilo. Otros aspectos incluyen compuestos donde Ar es naftilo. Otros aspectos incluyen compuestos donde Ar es tienilo. Otros aspectos incluyen compuestos donde Ar es furilo.

En otros aspectos de la presente invención, se incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) donde Ar tiene cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores y q es 1.

En otros aspectos de la presente invención, se incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) donde X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, C(R²²)₂NR²¹, C(=O)N(R²¹), S(O)₂NR²².

En otros aspectos de la presente invención, se incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) donde X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, C(R²²)₂NR²¹, C(=O)N(R²¹), S(O)₂NR²² y q es 1.

Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) donde Ar y X y q tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores, eY es C₁-C₆ alquileo, particularmente aquellos en los que Y es CH₂ o CH₂CH₂, y muy particularmente aquellos en los que Y es CH₂.

Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) donde Ar, X y q tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores, e Y es (C₁-C₄ alquileo)_m-Z¹-(C₁-C₄ alquileo)_n donde Z¹ es CR²¹=CR²¹, C≡C, C₆-C₁₀ arileno, notablemente fenileno, heteroarileno de 5-10 miembros, C₃-C₆ cicloalquileo, o heterocicloalquileo de 3-6 miembros. Otros aspectos incluyen aquellos compuestos en los que Y es C₁-C₄ alquileo-Z¹. Otros aspectos incluyen aquellos compuestos en los que Y es Z¹-C₁-C₄ alquileo. Otros aspectos incluyen compuestos en los que Y es C₁-C₄ alquileo-Z¹-C₁-C₄ alquileo.

Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) en los que Ar, X, Y, y q tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores, y Z¹ es CR²¹=CR²¹ o C≡C. Otros aspectos incluyen compuestos en los que Z¹ es C₆-C₁₀ arileno o C₃-C₆ cicloalquileo, particularmente aquellos en los que Z¹ es fenilo. Otros aspectos incluyen compuestos en los que Z¹ es heteroarileno de 5-10 miembros o heterocicloalquileo de 3-6 miembros.

Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) en los que Ar, X y q tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores, e Y es (C₁-C₄ alquileo)_m-Z²-(C₁-C₄ alquileo)_n donde Z² es O, NR^{10A} o S(O)_y. Otros aspectos incluyen aquellos compuestos en los que Y es C₁-C₄ alquileo-Z², donde R¹ no puede ser H. Otros aspectos incluyen aquellos compuestos en los que Y es C₁-C₄ alquileo-Z²-C₁-C₄ alquileo. Otros aspectos incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de Y en las que Z² es O. Otros aspectos incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de Y en las que Z² es NR^{10A}.

Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) en los que Ar, Y, Z¹, Z² y q tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores, y R¹ puede tener cualquier valor seleccionado de los 12 párrafos enumerados siguientes:

2. NR¹²R¹³.

3. $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$.
 4. $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$.
 5. CO_2R^{11} .
 6. $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$.
 5 7. $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.
 8. $\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.
 9. $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.
 10. $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$.
 11. $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.
 10 12. $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

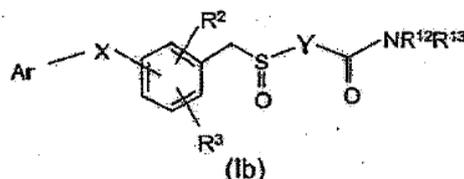
Otros aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I) y (Ia) en los que Ar, Y, Z¹, Z² y q tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores, y R¹ puede ser una combinación de los valores seleccionados de los 12 párrafos enumerados anteriores: Los 12 párrafos enumerados precedentes se pueden combinar para definir aún más otras realizaciones preferidas de los compuestos de la
 15 presente invención. Por ejemplo, una de dichas combinaciones incluye $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, CO_2R^{11} , $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ y $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

Otra de tales combinaciones incluye $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, donde R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo; $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$; $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; $\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; y $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.
 20 Una tercera de tales combinaciones incluye $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, CO_2R^{11} , $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ y $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

Una cuarta de tales combinaciones incluye $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, CO_2R^{11} , $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$ y $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

Una quinta de tales combinaciones incluye $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ y $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

Aún en otros aspectos de la presente invención, se incluyen compuestos de fórmula (Ib):



25 donde Ar, X e Y tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores.

Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I), (Ia) y (Ib) en los que Ar, X, Y, Z¹, Z², R¹ y q tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores, y R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo.

30 Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I), (Ia) y (Ib) en los que Ar, Y, Z¹, Z², R¹ y q tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores, y R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, particularmente aquellos en los que el anillo heterocíclico es un grupo heterocicloalquilo, y más particularmente aquellos en los que el grupo heterocíclico es pirrolidina o piperidina. En ciertos aspectos, el anillo heterocíclico está sustituido con un R²⁰. En otros aspectos, el anillo heterocíclico no está sustituido.

35 Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (A) y fórmulas (I), (Ia) y (Ib), donde Y es C₁-C₆ alquileo y/o R¹ se selecciona entre $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, CO_2R^{11} , $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ y $\text{R}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

De conformidad con una realización preferida, Ar es un C₆-C₁₀ arilo, más preferentemente fenilo o naftilo.

40 De conformidad con otra realización preferida, Ar es un heteroarilo de 5 a 10 miembros, particularmente un heteroarilo de 5 o 6 miembros como tienilo o furilo.

Ar está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, preferentemente seleccionados entre átomos de halógeno (F, Cl, Br, I), OR²² o fenilo.

En ese contexto, los sustituyentes Ar siguientes son particularmente preferidos.

Preferentemente, los átomos de halógeno son Cl y F.

Preferentemente, OR²² es O(C₁-C₆)alquilo como O-metilo, O-etilo u O-isopropilo.

5 De conformidad con una realización preferida, X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, C(R²²)₂O, C(R²²)₂NR²¹, NR²¹C(R²²)₂, C(=O)N(R²¹), NR²¹C(=O), S(O)₂NR²², NR²²S(O)₂, o C(R²²)₂C(R²²)₂.

Preferentemente, X es O, S(O)_y, NH, OCH₂, CH₂O, CH₂NH, NHCH₂, C(=O)NH, NHC(=O), S(O)₂NH, NHS(O)₂, más preferentemente O, S, SO, NH, OCH₂, CH₂NH, C(=O)NH o S(O)₂NH.

De conformidad con una realización preferida Y es (C₁-C₆)alquileo, preferentemente (C₁-C₆)alquileo sin sustituir y más preferentemente CH₂.

10 De conformidad con otra realización preferida, Y es (C₁-C₄ alquileo)_n-Z₁-C₁-C₄ alquileo y Z₁ es fenilo, un heteroarileno de 5 o 6 miembros, CR²¹=CR²¹ o C≡C.

De conformidad con una realización preferida, R¹ se selecciona entre H, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³ y es más preferentemente un C(=O)NR¹²R¹³.

15 Preferentemente, R¹² y R¹³, cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros.

De acuerdo con una realización preferida R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, más preferentemente un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

Preferentemente, el anillo heterocíclico es un grupo cicloalquilo en el cual uno o más átomos del anillo, más preferentemente uno o dos, son reemplazados por -N-.

20 Preferentemente, el anillo heterocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidilo y piperazinilo.

El anillo heterocíclico puede estar sustituido con uno a tres grupos R²⁰, preferentemente seleccionados independientemente entre C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres OH, C(=O)R²², CO₂R²² o C(=O)NR²³R²⁴.

25 Los ejemplos de R²⁰ que representan un grupo C(=O)R²² son particularmente los grupos en los que R²² representa un grupo C₁-C₆ alquilo como acetilo (C(=O)CH₃), o etilcarbonilo (C(=O)CH₂CH₃).

Los ejemplos de R²⁰ que representan un grupo CO₂R²² son particularmente CO₂R²² donde R²² es H o C₁-C₆ alquilo como *ter*-butoxicarbonilo (Boc)(CO₂tBu).

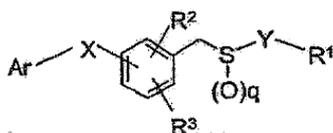
30 Los ejemplos de R²⁰ que representan un grupo C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres OH son particularmente hidroxietilo.

De conformidad con otra realización preferida, R¹² y R¹³, cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H o C₁-C₆ alquilo.

Los ejemplos de R¹², R¹³ que representan un grupo C₁-C₆ alquilo son particularmente metilo, etilo, t-butilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R²⁰, particularmente OH o CN.

35 Los ejemplos de C(=O)NR¹²R¹³ en los que R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente entre H o C₁-C₆ alquilo son particularmente C(=O)NH₂ o C(=O)NMe₂, C(=O)NH(CH₂)₂OH y C(=O)NHMe₃.

En una realización preferida de la presente invención se proporcionan compuestos de fórmula (A) y fórmula (I):



en los que Ar, X, R² y R³, q e Y-R¹ son los definidos en la tabla 1 siguiente.

40 En la tabla 1, el término "posición" se refiere a la posición de la cadena lateral Ar-X en comparación con el grupo -CH₂-S(O)q-Y-R¹ en el anillo bencilo central.

Además, las posiciones de los sustituyentes en el grupo Ar y en el grupo fenilo central están numeradas de la manera siguiente

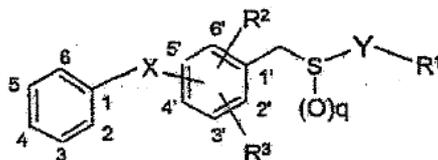


Tabla 1:

Ej n°	Ar	X	Posición *	R ²	R ³	q	Y-R ¹
13	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-N-piperazinil -N-Boc
14	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-N-piperazinilo
19	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
16	4-ClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
23	4-ClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
24	4-ClPh	SO	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
29	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
31	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
32	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CONMe ₂
33	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CONMe ₂
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CONHCHMe ₂
34	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
35	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
36	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
37	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-N-piperazinilo
38	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
39	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
11	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
22	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
27	3,4-DiClPh	O	para	H	H	2	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
30	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ COOH
15	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
20	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo

40	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
41	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
42	4-OCH ₃ Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-ClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
43	2-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	4-OHPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
44	4-OHPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-ClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
45	2-ClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-ClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
46	2-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-ClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-N-piperazinilo
47	2-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
48	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
95	4-FPh	O	para	H	H	2	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
96	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ COOH
	4-FPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
49	4-FPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
50	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	4-FPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
51	4-FPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-Naftilo	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
52	2-Naftilo	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-Naftilo	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
53	2-Naftilo	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-Naftilo	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
54	2-Naftilo	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-BiPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
55	2-BiPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-BiPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
56	2-BiPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2ClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-

							piperazinilo
57	2ClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-Naftilo	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
58	2-Naftilo	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-BiPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
59	2-BiPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-BiPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
60	2-BiPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-CIPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
61	4-CIPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-metil)-piperazinilo
62	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-metil)-piperazinilo
	3,4-DiCIPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
63	3,4-DiCIPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-HH piperazinilo
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-hidroxietyl)-piperazinilo
64	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxietyl)-piperazinilo
	3,4-DiCIPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-hidroxietyl)-piperazinilo
65	3,4-DiCIPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxietyl)-piperazinilo
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-metil)-piperazinilo
66	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-metil)-piperazinilo
	4-CIPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
67	4-CIPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo

68	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
69	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
	4-ClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
70	4-ClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
71	4-ClPh	SO	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
72	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
97	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> - pirrolidinilo
98	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO- <i>N</i> - pirrolidinilo
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONMe ₂
99	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONMe ₂
	Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CONMe ₂
100	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONMe ₂
	Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> - pirrolidinilo
101	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO- <i>N</i> - pirrolidinilo
	Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
102	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONHCH ₂ CN
103	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONHCHMe ₂
104	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONHCMe ₃
105	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONHCMe ₃
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4- hidroxi)-piperidinilo
106	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- hidroxi)-piperidinilo

12	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
21	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
107	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
108	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
109	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
110	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
111	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
112	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
113	4-ClPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
114	3,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
115	2-Naftilo	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
116	4-ClPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
117	3,4DiFPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
118	2,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
119	3,4,5-TriOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
120	3,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
121	2,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
122	3,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
123	4-FPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
124	3,4-DiClPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
125	2,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
126	4-FPh	CONH	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
127	3,4-DiClPh	CONH	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
7	4-ClPh	O	para	H	H	0	CH ₃
8	4-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₃
9	4-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ [4(4-Cl)fenoksi]fenilo]
	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₃
10	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₃
	4-ClPh	S		H	H	0	CH ₂ CO-N-piperazinilo
73	4-ClPh	S		H	H	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
	2,3-DiClPh	O		H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
74	2,3-DiClPh	O		H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo

	2,5-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
75	2,5-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,5-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
76	2,5-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,3-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
77	2,3-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
78	2,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
79	2,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
80	2,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
81	2,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	3,5-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
82	3,5-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	3,5-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
83	3,5-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	3,5-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
84	3,5-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	3,5-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
85	3,5-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,5-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
86	2,5-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	3,4-DiClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
87	3,4-DiClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,5-DiClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
88	2,5-DiClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	3,4-DiClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
89	3,4-DiClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,3-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
90	2,3-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,6-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo

91	2,6-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,6-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
92	2,6-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,3-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
93	2,3-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
94	2,3-DiClPh	O	para	H	H	2	CH ₂ CONH ₂
135	Ph	NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
136	Ph	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
134	4-OCH ₃ Ph	NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
131	4-FPh	SO ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
137	4-OCH ₃ Ph	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
138	4-FPh	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
139	4-ClPh	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
140	4-FPh	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
128	3,4-DiClPh	CONH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
129	4-FPh	CONH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
141	3,4-DiClPh	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
132	4-ClPh	SO ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
147	4-FPh	CH ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
133	3,4-DiClPh	SO ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
148	3,4-DiClPh	CH ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
149	4-FPh	CH ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
146	3,4-DiClPh	CH ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
130	3,4-DiClPh	SO ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
145	2-Furilo	CH ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
144	2-Tienilo	CH ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
142	2-Tienilo	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
143	2-Furilo	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-

							piperazinilo
152	Ph	OCH ₂	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
153	Ph	OCH ₂	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
17	4-ClPh	O	para	2'-Cl	H	0	CH ₂ CO-1-(4 acetil)-piperazinilo
18	4-ClPh	O	para	2'-Cl	H	0	CH ₂ CONH ₂
25	4-ClPh	O	para	2'-Cl	H	1	CH ₂ CO-1-(4 acetil)-piperazinilo
26	4-ClPh	O	para	2'-Cl	H	1	CH ₂ CONH ₂
149a	3,4-DiClPh	CONH	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
109a	4-ClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
109b	3-Cl-4-FPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
109c	4-Cl-3-FPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
109d	3-Cl-4-FPh	O	orto	H	H	2	CH ₂ CONH ₂
10a	4-ClPh	O	orto	4'-Cl	H	0	CH ₂ COOH
18a	4-ClPh	O	orto	4'-Cl	H	0	CH ₂ CONH ₂
27a	4-ClPh	O	orto	4'-Cl	H	1	CH ₂ CONH ₂
27b	4-ClPh	O	orto	4'-Cl	H	2	CH ₂ CONH ₂
109e	3,4-DiFPh	O	orto	4'-Cl	H	1	CH ₂ CONH ₂
109f	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	2	CH ₂ CONH ₂
30a	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ COOH
30d	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ COOMentilo (1R,2S,5R)
30e	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1 (-)	CH ₂ COOH
30f	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1 (+)	CH ₂ COOH
20a	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1 (-)	CH ₂ CONH ₂
20b	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1 (+)	CH ₂ CONH ₂
30b	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	2	CH ₂ COOH
112a	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONHCH ₃
112b	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂
30f	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
30g	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂

Ph = fenilo, ClPh = clorofenilo, DiClPh = diclorofenilo, FPh = fluorofenilo.

*Posición: Orto es la posición 2', meta es la posición 3' y para es la posición 4'.

5 En una segunda realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (A) y fórmula (I) donde las composiciones contienen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

10 En una tercera realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (A) y fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno, particularmente enfermedades o trastornos que incluyen el tratamiento de la somnolencia, la promoción y/o el mejoramiento del estado de vigilia, preferentemente el mejoramiento del estado de vigilia en pacientes con somnolencia excesiva asociada a narcolepsia, apnea del sueño, preferentemente apnea/hipopnea obstructiva del sueño y trastorno por cambio de turno de trabajo; tratamiento de enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; isquemia cerebral; accidente cerebrovascular; trastornos de la alimentación; 15 trastorno por déficit de atención ("TDA"), trastorno por déficit de atención con hiperactividad ("TDAH"); depresión; esquizofrenia; fatiga, preferentemente fatiga asociada a cáncer o enfermedades neurológicas, como esclerosis

múltiple y síndrome de fatiga crónica; estimulación del apetito y aumento de peso y mejoramiento de la disfunción cognitiva.

Esos y otros objetivos, características y ventajas de los derivados del benciltioalquilo se darán a conocer en la descripción detallada siguiente de la divulgación de la patente.

5 Definiciones

Los términos y expresiones siguientes contenidas en este documento se definen de la manera siguiente:

Según se usa en este documento, el término "aproximadamente" se refiere a un rango de valores $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 50 mg" incluye $\pm 10\%$ de 50, o de 45 a 55 mg.

10 Según se usa en este documento, un rango de valores en la forma "x-y" o "x a y", o "de x a y", incluye los enteros x, y, y los enteros entre ellos. Por ejemplo, las frases "1-6" o "1 a 6" o "de 1 a 6" tienen la intención de incluir los enteros 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Las realizaciones preferidas incluyen cada uno de los enteros comprendidos en el rango, así como todas las subcombinaciones de enteros. Por ejemplo, los enteros preferidos para "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.

15 Según se usa en este documento "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción hasta un grado útil de pureza, y preferentemente capaz ser formulado como un agente terapéutico eficaz. La presente invención apunta únicamente a compuestos estables.

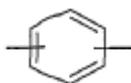
20 Según se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene 1 a 8 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. La porción alquilo de los grupos que contienen alquilo, como los grupos alcoxi, alcoxicarbonilo y alquilaminocarbonilo, tiene el mismo significado que el alquilo definido precedentemente. Los grupos alquilo inferiores, que son los preferidos, son los grupos alquilo como los definidos antes que contienen 1 a 4 átomos de carbono. Una designación como "C₁-C₄ alquilo" se refiere a un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

25 Según se usa en este documento, el término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada 2 a 8 átomos de carbono que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Una designación como "C₂-C₈ alqueno" se refiere a un radical alqueno que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4-pentadienilo, etc.

30 Según se usa en este documento, el término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Una designación como "C₂-C₈ alquino" se refiere a un radical alquino que contiene 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc.

35 Según se usa en este documento, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin sustituir de 1 a 8 átomos de carbono, que se forma por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Una designación como "C₁-C₄ alqueno" se refiere a un radical alqueno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metileno (-CH₂-), propilideno (CH₃CH₂CH=), 1,2-etanodiilo (-CH₂CH₂-), etc.

Según se usa en este documento, el término "fenileno" se refiere a un grupo fenilo con un átomo de hidrógeno adicional eliminado, es decir una porción con la estructura de:



40 Según se usa en este documento, los términos "carbociclo", "carbocíclico" o "carbociclilo" se refieren a un sistema hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable, sustituido o sin sustituir, que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, y contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Consecuentemente el grupo carbocíclico puede ser aromático o no aromático, e incluye los compuestos cicloalquilo y arilo definidos en este documento. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclicos de un grupo carbocíclico pueden ser simples, dobles, triples o parte de una porción aromática fusionada.

45 Según se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema alquilo mono o bicíclico, saturado o parcialmente saturado que contiene 3 a 10 átomos de carbono. Una designación como "C₅-C₇ cicloalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen los que contienen 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenilo y adamantanilo.

50 Según se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a un sistema hidrocarburo aromático mono o bicíclico, sustituido o sin sustituir, que tiene 6 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferidos incluyen grupos fenilo y naftilo sustituidos o sin sustituir. Incluidos en la definición de "arilo"

están los sistemas cíclicos fusionados, que incluyen por ejemplo, sistemas cíclicos en los que un anillo aromático está fusionado a un anillo cicloalquilo. Los ejemplos de dichos sistemas cíclicos fusionados incluyen, por ejemplo, indano, indeno y tetrahidronaftaleno.

5 Según se usa en este documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclico" se refieren a un grupo carbocíclico sustituido o sin sustituir en el cual la porción del anillo incluye al menos un heteroátomo como O, N o S. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido en anillos no aromáticos. Los heterociclos tienen la intención de incluir los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo.

10 Según se usa en este documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual uno o más átomos de carbono del anillo son reemplazados por al menos un heteroátomo como -O-, -N- o -S-. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazalinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo.

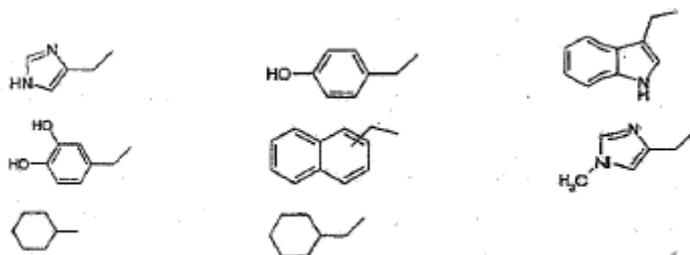
15 Según se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que contiene 5 a 10 átomos de carbono en el anillo en el cual uno o más átomos de carbono del anillo son reemplazados por al menos un heteroátomo como -O-, -N- o -S-. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianafenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y quinoxalinilo. Incluidos en la definición de "heteroarilo" están los sistemas cíclicos fusionados, que incluyen por ejemplo, sistemas cíclicos en los que un anillo aromático está fusionado a un anillo heterocicloalquilo. Los ejemplos de dichos sistemas cíclicos fusionados incluyen, por ejemplo, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno e isocromeno.

25 Según se usa en este documento, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no exclusivamente, bencilo, bromobencilo, fenetilo, benzhidrido, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc.

Según se usa en este documento, el término "aminoácido" se refiere un grupo que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Las realizaciones de aminoácidos incluyen α -amino, β -amino y γ -aminoácidos. Los α -aminoácidos tienen una fórmula general $\text{HOOC-CH}(\text{cadena lateral})\text{-NH}_2$. En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes para los compuestos de la presente invención incluyen el residuo de un aminoácido después de la eliminación de la porción hidroxilo del grupo carboxilo de éste; es decir, grupos de fórmula $\text{-C(=O)CH(NH}_2\text{)-(cadena lateral)}$. Los aminoácidos pueden estar en sus configuraciones D, L o racémica. Los aminoácidos incluyen las porciones de origen natural y no natural. Los aminoácidos de origen natural incluyen los 20 α -aminoácidos estándar que se encuentran en las proteínas, como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Los aminoácidos que no son de origen natural pueden también incluir aminoácidos no- α (como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, homocisteína, etc.), los aminoácidos raros (como 4-hidroxi prolina, 5-hidroxisilisina, 3-metilhistidina, etc.) y aminoácidos no proteicos (como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Los aminoácidos que no son de origen natural son bien conocidos en el área e incluyen análogos de los aminoácidos naturales. Véase Lehninger, A. L. *Biochemistry*, 2^a ed.; Worth Publishers: Nueva York, 1975; 71-77. Los aminoácidos que no son de origen natural también incluyen α -aminoácidos en los que las cadenas laterales son reemplazadas por derivados sintéticos. Cadenas laterales representativas de α -aminoácidos de origen natural o no natural se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

	H	CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
45	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2OH
	CH_2SH	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	$(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=NH)NH}_2$
	CH_2COOH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	CH_2CONH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$	CH_2CH_3	CHCH_2CH_3
50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CHSH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$
	$(\text{CH}_2)_3\text{NHC(=O)NH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{ONHC(=NH)NH}_2$	$\text{CH}_2\text{C(=O)NHCH}_2\text{COOH}$



Según se usa en este documento "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente como un mamífero, preferentemente un humano, o un niño humano, que está aquejado, o tiene el potencial para estar aquejado de una o más de las enfermedades y afecciones descritas en este documento.

- 5 Según se usa en este documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para prevenir o tratar los síntomas de un trastorno particular. Dichos trastornos incluyen, pero no exclusivamente, aquellos trastornos patológicos y neurológicos asociados con la actividad anormal de los receptores descritos en este documento, donde el tratamiento o la prevención comprende inhibir, inducir o potenciar la actividad de éstos, poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

Según se usa en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico razonable, adecuados para el contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones, y acordes con una relación riesgo/beneficio razonable.

- 15 Según se usa en este documento, el término "dosis unitaria" se refiere a una dosis única que es capaz de ser administrada a un paciente, y que puede ser fácilmente manipulada y acondicionada, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable, que contiene el compuesto activo en sí mismo o como una composición farmacéuticamente aceptable según se describe más adelante.

- 20 Todos los otros términos utilizados en la descripción de la presente invención tienen los significados bien conocidos en el área.

En otro aspecto, la presente invención apunta a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos antes. Según se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye la sales de los compuestos de la presente invención, derivadas de la combinación de dichos compuestos con sales atóxicas de adición de ácido o base.

- 25 La sales de adición de ácido incluyen ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, al igual que ácidos orgánicos como ácido acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, para-toluenosulfónico, succínico y benzoico, y ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados.

- 30 Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas como hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de amonio y metales alcalino y alcalinotérreos, y análogos, al igual que sales derivadas de aminas orgánicas básicas como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxialquilaminas y análogos. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen por lo tanto hidróxido de amonio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, metilamina, dietilamina, etilendiamina, ciclohexilamina, etanolamina y análogos.

- 35 Además de las sales farmacéuticamente aceptables, hay otra sales incluidas en la invención. Éstas pueden servir como productos intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales, o en la identificación y caracterización de los compuestos o productos intermedios.

- 40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención también pueden existir como diversos solvatos, por ejemplo con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y análogos. También se pueden preparar mezclas de dichos solvatos. La fuente de dichos solvatos puede ser del solvente de cristalización, inherente en el solvente de preparación o cristalización, o externa a dicho solvente. Dichos solvatos están comprendidos por el alcance de la presente invención.

- 45 Se acepta que los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Como tales, los compuestos de la presente invención incluyen tanto los diastereoisómeros como los enantiómeros. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y se pueden usar convenientemente como tales, pero los enantiómeros individuales se pueden aislar o sintetizar mediante técnicas convencionales si así se desea. Dichos racematos, y enantiómeros individuales y sus mezclas, forman parte de la presente invención.

Es bien sabido en el área como se preparan y aíslan dichas formas ópticamente activas. Los estereoisómeros específicos se pueden preparar mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de los materiales de partida o de los productos se pueden resolver y recuperar mediante técnicas conocidas, como resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase reversa y quiral, recristalización, resolución enzimática o recristalización fraccionada de sales de adición formadas mediante reactivos usados para ese fin. Métodos útiles para resolver y recuperar estereoisómeros específicos se describen en Eliel, E. L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: Nueva York, 1994, y Jacques, J., et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: Nueva York, 1981.

Se acepta además que los grupos funcionales presentes en los compuestos de fórmula I pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, las cadenas laterales de los aminoácidos sustituyentes de los compuestos de fórmula I pueden ser sustituidas con grupos protectores como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores son conocidos en si mismos como grupos químicos funcionales que se pueden unir selectivamente a, y eliminar de, otros grupos funcionales, como grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Esos grupos están presentes en un compuesto químico para transformar dicho grupo funcional en inerte a las condiciones de una reacción química a la cual está expuesto el compuesto. Se puede emplear cualquiera de una serie de grupos protectores en la presente invención. Los grupos protectores preferidos incluyen el grupo benciloxicarbonilo (Cbz; Z) y el grupo tert-butiloxicarbonilo (Boc). Otros grupos protectores preferidos de acuerdo con la invención se pueden encontrar en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Síntesis

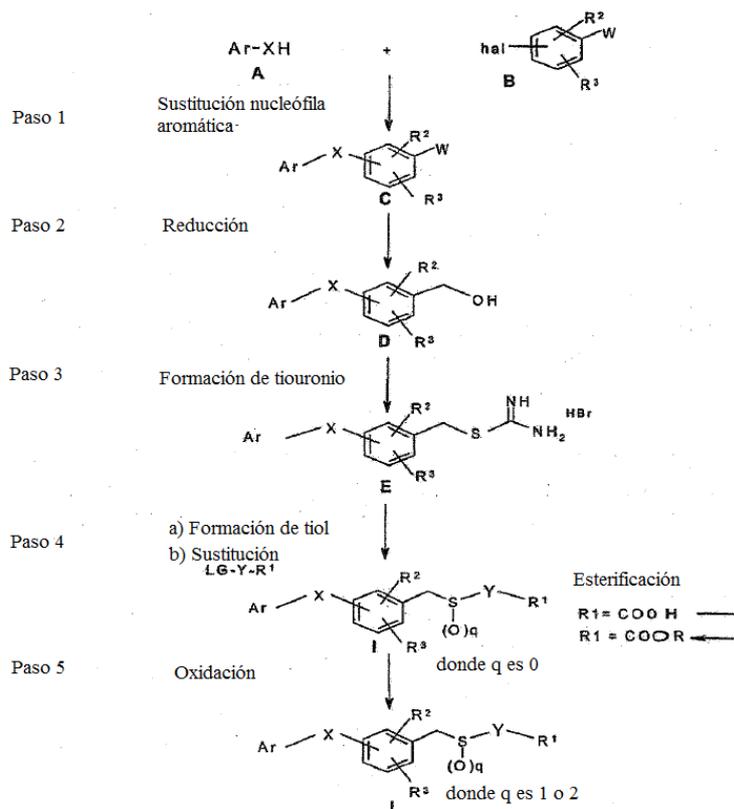
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante varios métodos bien conocidos por los expertos, que incluyen, pero no exclusivamente, los descritos a continuación, o mediante modificaciones de esos métodos por aplicación de técnicas estándar conocidas por los expertos en la síntesis orgánica. Se considera que todos los procesos dados a conocer con relación a la presente invención se pueden practicar en cualquier escala, incluidos miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o escala industrial comercial.

Se entenderá que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente y que pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Por lo tanto, se consideran todas las formas quirales, diastereoisoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, al menos que la forma estereoquímica o isomérica específica esté específicamente indicada. Es bien sabido en el área como se preparan dichas formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar por técnicas estándar que incluyen, pero no exclusivamente, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase reversa y quiral, formación preferencial de una sal, recristalización y análogos, o mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida activos o por síntesis quiral deliberada de centros deseados.

Como se entenderá fácilmente, los grupos funcionales presentes en los compuestos de fórmula I pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, las cadenas laterales de aminoácidos sustituyentes de los compuestos de fórmula I pueden ser sustituidas con grupos protectores como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores son conocidos en si mismos como grupos químicos funcionales que se pueden unir selectivamente a, y eliminar de, otros grupos funcionales, como grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Esos grupos están presentes en un compuesto químico para transformar ese grupo funcional en inerte a las condiciones de una reacción química a la cual está expuesto el compuesto. Se puede emplear cualquiera de una serie de grupos funcionales en la presente invención. Los grupos protectores preferidos incluyen el grupo benciloxicarbonilo (Cbz; Z) y el grupo tert-butiloxicarbonilo (Boc). Otros grupos protectores preferidos de acuerdo con la invención se pueden encontrar en Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Las rutas generales para preparar los ejemplos que se muestran en la tabla 1 de la presente invención se muestran en el Esquema A, Esquema B, Esquema C y esquema D. Los reactivos y materiales de partida se pueden obtener en el comercio o sintetizar fácilmente por técnicas bien conocidas por los expertos. Todos los sustituyentes en los esquemas de síntesis, a menos que se indique algo diferente, son los definidos previamente.

Los compuestos de estructura general (A) y/o (I) se prepararon de acuerdo con el esquema A.



Esquema A, síntesis de compuestos de estructura general I

Paso 1: Síntesis de compuestos de estructura general C:

5 Un alcohol o tiol aromático o heteroaromático adecuado de fórmula general A se hace reaccionar con un halo-aril o halo-heteroaril aldehído o ácido de fórmula general B, en un solvente polar aprótico como DMF y análogos, a temperatura de reflujo, para dar el correspondiente compuesto aldehído o ácido C, donde Ar, X, R² y R³ son los definidos en el producto final y W representa el grupo ácido o aldehído. Un alcohol o tiol aromático o heteroaromático adecuado, de fórmula general A es uno en el que Ar es el definido en el producto final y X representa átomos de oxígeno o azufre. Un halo-aril o a halo-heteroaril aldehído o ácido aromático de fórmula general B, es uno en el que R² y R³ son los definidos en el producto final, W es un grupo ácido o aldehído y hal es un átomo de halógeno: F, Cl, Br. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfría rápidamente con un agente de enfriamiento rápido adecuado, y el producto, compuesto C se aísla mediante métodos convencionales empleados comúnmente por los expertos. Los compuestos de fórmula general C también se pueden adquirir en el comercio.

15 Paso 2: Síntesis de compuestos de estructura general D:

20 El compuesto adecuado C del paso anterior, disuelto en un solvente polar prótico como isopropanol y análogos, se puede tratar con un reductor adecuado como hidruros metálicos. Por ejemplo, el compuesto C se puede tratar con borohidruro de sodio (u otras condiciones reductoras estándar como LiAlH₄, hidruro de diisobutilaluminio y análogos) para proporcionar el correspondiente alcohol de fórmula general D. Cuando el material de partida es un compuesto C que tiene la función ácido (W es COOH), la reacción de reducción se podría llevar a cabo después de la activación de la porción carboxilo con un agente de activación como cloroformiato de isobutilo y análogos, o por métodos convencionales empleados comúnmente por los expertos.

Paso 3: Síntesis de compuestos de estructura general E:

En el paso 3, la porción alcohol del compuesto D se convierte en la correspondiente sal de tiouronio.

25 En una realización particular, el compuesto E se forma haciendo reaccionar el compuesto D con un ácido adecuado. En ciertos aspectos, el ácido adecuado se selecciona del grupo que consiste en ácido bromhídrico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Por ejemplo, una cantidad adecuada de tiourea en HBr al 48% y agua se calienta (preferentemente hasta 60-70 °C), seguido de la adición de compuesto D. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se continúa agitando durante un lapso de tiempo adicional para completar la reacción. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente (en algunos casos, podría ser necesario un baño de hielo) y el sólido precipitado se filtra opcionalmente y se lava bien con agua para generar el compuesto E. Algunas veces hay un aceite en lugar del sólido: en ese caso, el aceite se lava bien con agua por decantación y se usa directamente en el paso 4.

Paso 4: Síntesis de compuestos de estructura general I en los que $q = 0$

La sal de tiouronio de estructura general E se convierte primero en el correspondiente tiol que luego se somete a una reacción de sustitución con un reactivo adecuado de estructura genérica LG-Y-R¹ en el que Y es el definido en el producto final y LG es un grupo saliente adecuado (por ejemplo un átomo de halógeno como Cl o Br) para generar el compuesto I en el que q es 0.

En el paso 4, el sólido húmedo (o el aceite con algo de agua remanente) del paso anterior se toma en más agua y se trata con una base acuosa, preferentemente solución de hidróxido de sodio. La mezcla se calienta preferentemente hasta 70 - 80 °C, pero en algunos casos puede ser necesaria una temperatura mayor y a eso se le agrega una cantidad adecuada de LG-Y-R¹ en agua (o en algunos casos un solvente alcohólico). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante un periodo adecuado, se enfría, se toma en agua y algunas veces se lava con un solvente orgánico (preferentemente éter). La capa acuosa básica se acidifica con una solución de un ácido inorgánico (por ejemplo solución acuosa de HCl). La solución acuosa (ácida) se extrae después varias veces con un solvente orgánico (por ejemplo éter o acetato de etilo). La capa orgánica combinada se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca (MgSO₄ o Na₂SO₄) y se concentra para dar el producto crudo que se puede usar directamente en el paso siguiente. Sin embargo, la purificación se podría lograr empleando técnicas de purificación conocidas (por ejemplo recristalización o cromatografía en columna) para proporcionar el compuesto I puro en el que q es 0, Ar, X, R¹, Y¹, R² y R³ son los definidos en el producto final.

Además, en el paso 4, cuando el compuesto I obtenido es un ácido (R¹ es COOH), adecuadamente, se puede convertir en el éster alquílico correspondiente mediante métodos convencionales empleados comúnmente por los expertos.

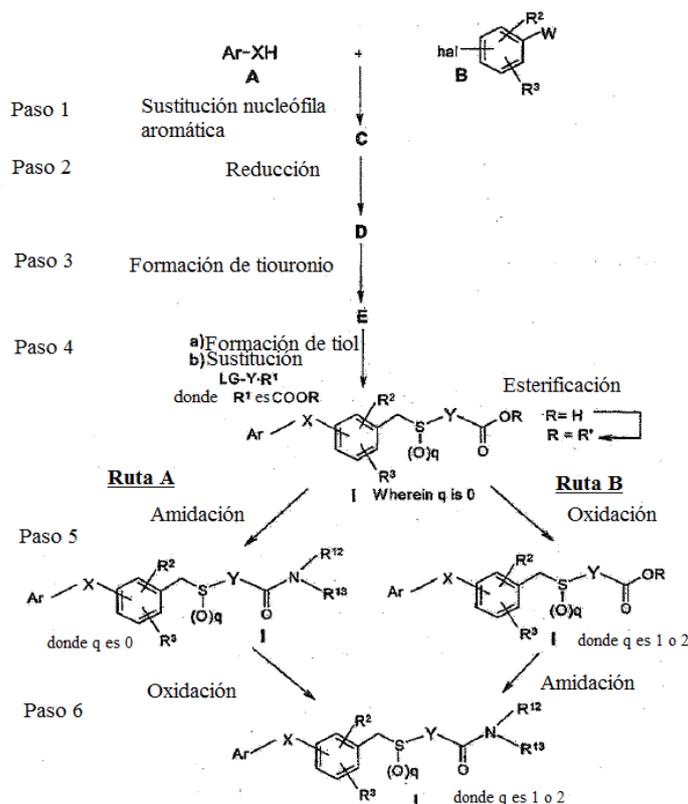
Paso 5: Síntesis de compuestos de estructura general I en los que q es 1 o 2:

Los compuestos de estructura I en los que q es 0 se pueden oxidar opcionalmente para generar compuestos de estructura I en los que q es 1 o 2. El compuesto I en el que q es 1 se prepara en condiciones suaves haciendo reaccionar el compuesto I en el que q es 0 en un solvente adecuado con un oxidante adecuado. Un oxidante adecuado es aquel que oxida el grupo sulfuro del compuesto I (en el que q es 0). El producto correspondiente se aísla y purifica por métodos bien conocidos por los expertos.

Por ejemplo, a la solución de compuesto I (en el que q es 0) en ácido acético, se le agrega lentamente un oxidante adecuado (por ejemplo 30% en peso de H₂O₂, 1 equivalente) en ácido acético. La agitación se continúa a baja temperatura hasta que desaparece el material de partida, según se constata por diversas técnicas analíticas. La mezcla de reacción se concentra. El producto deseado (compuesto I en el que q es 1) se purifica, si es necesario, empleando técnicas de purificación conocidas (preferentemente cromatografía en columna y/o cristalización). En algunos casos, la oxidación se realiza empleando H₂O₂ al 50% en ácido acético glacial como solvente.

El compuesto de fórmula I en el que q es 2, se puede obtener a partir del compuesto de fórmula I adecuado en el que q es 0 o 1 en condiciones de reacción más drásticas como H₂O₂ (más de 2 equivalentes) en medio ácido, con calentamiento, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente, preferentemente entre 40 y 60 °C, durante un tiempo suficiente para obtener el producto deseado, aproximadamente entre 2 y 10 horas, preferentemente aproximadamente 8 horas.

El esquema siguiente (Esquema B) corresponde a la síntesis de compuestos de estructura general I en los que R¹ es C(=O)NR¹²R¹³.



Esquema B, síntesis de compuestos de estructura general I en los que R¹ es C(=O)NR¹²R¹³

Los diferentes pasos 1, 2, 3 y 4 son los descritos en el esquema A.

Además, en el paso 4, cuando el compuesto I obtenido es un ácido (R es H), adecuadamente, se puede convertir en el éster alquílico correspondiente mediante métodos convencionales empleados comúnmente por los expertos.

- 5 Después, se pueden usar opcionalmente dos rutas de síntesis diferentes para generar los compuestos I en los que R¹ es C(=O)NR¹²R¹³.

Ruta A

Paso 5: Síntesis de compuestos de fórmula general I en los que q es 0:

- 10 En el paso 5, el ácido carboxílico o éster adecuado de fórmula general I (en el que q es 0) se hace reaccionar con una amina adecuada de estructura general NHR¹²R¹³ y se convierte en la amida correspondiente de fórmula general I en la que q es 0 y Ar, X, R², R³, Y, R¹² y R¹³ son los definidos en el producto final.

- 15 El compuesto I (en el que q es 0 y R¹ es COOMe) se puede hacer reaccionar con hidróxido de amonio (por ejemplo solución acuosa al 28%) o amoníaco gaseoso para dar el compuesto I deseado (en el que q es 0 y R¹² y R¹³ son H). Alternativamente, el compuesto I (en el que q es 0 y R¹ es COOH) se puede hacer reaccionar con una amina adecuada de fórmula general NHR¹²R¹³, un reactivo de acoplamiento como EDCI o DCCI, un reactivo de acoplamiento soportado sobre un polímero (N-ciclohexilcarbodiimida), y opcionalmente HOBT en un solvente aprótico como cloruro de metileno y análogos para proporcionar una amida de fórmula general I en la que q es 0. Una amina adecuada es aquella que se correlaciona con R¹² y R¹³ según se definen en el producto final. En algunos casos, cuando la amida adecuada tiene un grupo protector como el tert-butiloxycarbonilo ("Boc") y análogos en un segundo grupo de nitrógeno, la amina N-boc es desprotegida en un paso posterior. La desprotección se puede llevar a cabo a temperatura ambiente mediante tratamiento con un ácido como HCl 4 N en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en CH₂Cl₂.

- 20 Paso 6: Síntesis de compuestos de estructura general I en los que q es 1 o 2:

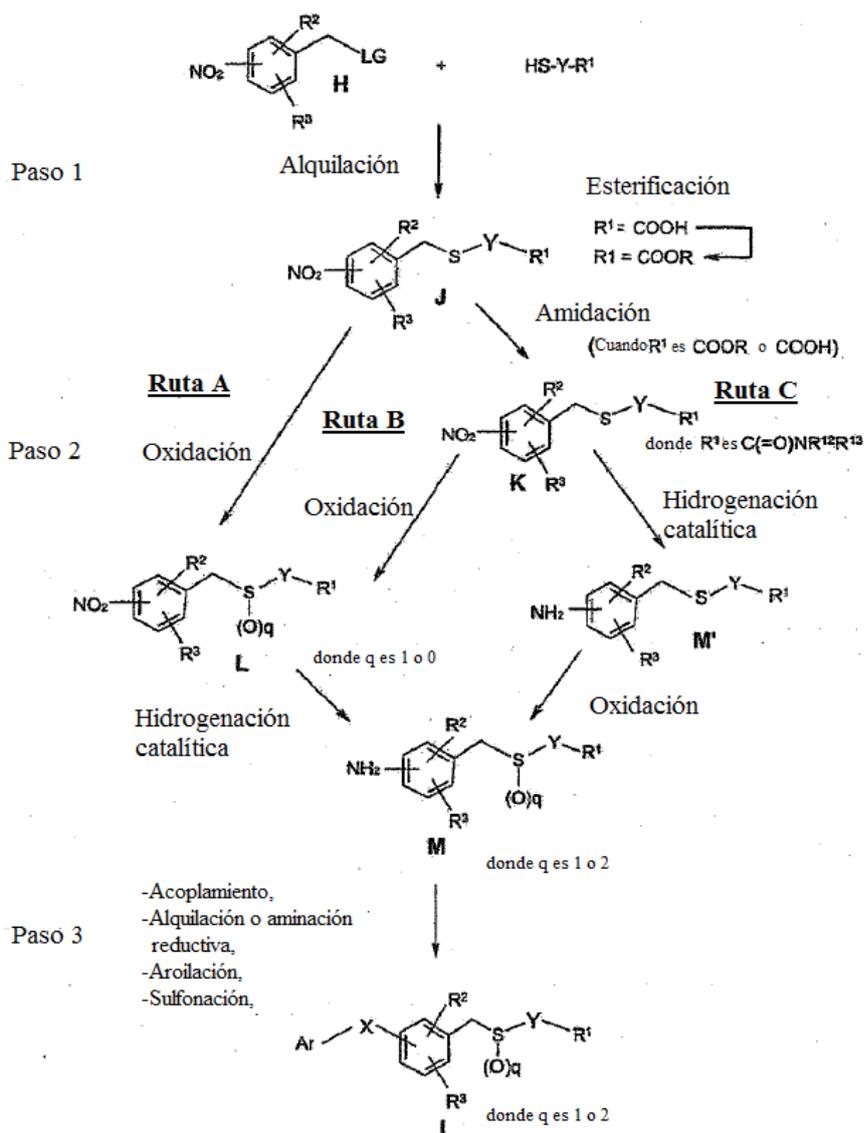
- 25 Los compuestos de estructura I en los que q es 0 se pueden oxidar opcionalmente para generar compuestos de estructura I en los que q es 1 o 2 de acuerdo con el procedimiento descrito previamente en el esquema A (paso 5).

Ruta B

La ruta B se puede usar alternativamente para procesar adecuadamente el compuesto I en el que R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$.

En el paso 5, el proceso consistió en, oxidar un compuesto I adecuado en el que q es 0 para generar el correspondiente sulfóxido o sulfona como se describe antes en el paso 6, el cual, a su vez, se hace reaccionar con una amina adecuada de fórmula general $NHR^{12}R^{13}$, en el paso siguiente, para formar la amida correspondiente (compuesto I en el que q es 1 o 2) como se describe antes en el paso 5. La amida obtenida puede ser aislada.

El esquema C, corresponde a una ruta alternativa para generar compuestos de estructura general I en los que X no es O ni S.



10 Esquema C, síntesis de compuestos de estructura general I

Paso 1: Síntesis de compuestos de estructura general J:

Un haluro aromático o heteroaromático adecuado de fórmula general H, sustituido con un grupo nitro en una posición adecuada según se define en el producto final, se hace reaccionar con un ácido carboxílico o éster, sustituido con tiol, adecuado, de estructura $HS-Y-R^1$ (en el que R^1 es H o alquilo e Y se define como en el compuesto final) en un solvente aprótico como acetona y análogos, y en presencia de una base inorgánica como

15

carbonato de potasio y un catalizador como yoduro de potasio y análogos, para generar el compuesto J. La reacción se realiza a temperatura de reflujo.

Paso 2; síntesis de compuestos de estructura general M:

Ruta A

5 i) Reacción de oxidación: síntesis del compuesto de fórmula general L

Después, los compuestos adecuados de fórmula general J en los que R^1 , R^2 y R^3 e Y son los definidos en el producto final se preparan haciendo reaccionar el compuesto J en un solvente adecuado con un oxidante adecuado. Un oxidante adecuado es aquel que oxida el grupo sulfuro del compuesto J. El producto correspondiente se aísla y purifica mediante métodos bien conocidos por los expertos.

10 Por ejemplo, a la solución del compuesto J en ácido acético, se le agrega lentamente un oxidante adecuado (por ejemplo 30% en peso de H_2O_2 , 1 equivalente) en el mismo solvente. La agitación se continúa hasta que desaparece el material de partida, según se constata por diversas técnicas analíticas. La mezcla de reacción se concentra. El producto deseado (compuesto L en el que q es 1) se purifica, si es necesario, empleando técnicas de purificación conocidas (preferentemente cromatografía en columna y/o cristalización). En algunos casos, la oxidación se realiza empleando H_2O_2 al 50% en ácido acético glacial como solvente.

15 El compuesto de fórmula L en el que q es 2, se puede obtener en condiciones de reacción más drásticas como H_2O_2 (más de 2 equivalentes) en medio ácido, con calentamiento, preferentemente a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente, preferentemente entre 40 y 60 °C, durante un tiempo suficiente para obtener el producto deseado, generalmente aproximadamente entre 2 y 10 horas, preferentemente aproximadamente 8 horas.

20 ii) Hidrogenación catalítica

El compuesto amino adecuado de fórmula general M se puede producir mediante hidrogenación catalítica del compuesto nitro adecuado de fórmula L. La reacción de hidrogenación se lleva a cabo bajo presión, en atmósfera de hidrógeno y condiciones catalíticas que usan un catalizador como paladio sobre carbón u óxido de platino y análogos, en un solvente alcohólico como metanol y análogos.

Ruta B

i) Síntesis del compuesto de fórmula general K

30 Antes de someterse a la reacción de oxidación, adecuadamente, el compuesto J en el que R^1 es un ácido carboxílico se puede hacer reaccionar con una amina adecuada de estructura $NHR^{12}R^{13}$. La reacción de amidación se realiza usando un reactivo de acoplamiento como EDCI o DCCI, o un reactivo de acoplamiento soportado sobre un polímero (N-ciclohexilcarbodiimida) y opcionalmente HOBt en un solvente aprótico como cloruro de metileno y análogos, para dar la amida deseada de fórmula general K.

35 Alternativamente, el compuesto J en el que R^1 es un ácido carboxílico se puede convertir en el éster alquílico correspondiente mediante métodos convencionales empleados comúnmente por los expertos. Después, el estado se hace reaccionar con una amina adecuada de estructura general $NHR^{12}R^{13}$ en presencia por ejemplo de hidruro de trimetilaluminio o con hidróxido de amonio (por ejemplo solución acuosa al 28%) o amoniaco gaseoso para dar el compuesto K deseado.

ii) Oxidación e hidrogenación catalítica del compuesto K

40 Los compuestos K en los que R^1 es una amida, se oxidan después de acuerdo con el proceso descrito antes para la ruta A para generar el compuesto correspondiente de fórmula L el cual, a su vez, se reduce al compuesto M de acuerdo con el proceso descrito antes en la ruta A.

Ruta C

45 El compuesto de fórmula general K en el que R^1 es la amida adecuada $C(=O)NHR^{12}R^{13}$, R^2 y R^3 e Y son los definidos en el producto final preparado por amidación del compuesto J, se reduce al compuesto M' según el proceso descrito antes en la ruta A. Después, el compuesto M correspondiente en el que q es 1 o 2 se genera según el proceso de oxidación descrito en la ruta A.

Paso 3: Síntesis de compuestos de estructura general I en los que X es NH, $C(R^{22})_2NH$, $C(=O)NH$ o $S(O)_2NH$.

50 Los compuestos de fórmula general I, en los que Ar, X, q, R^2 , R^3 , Y y R^1 son los definidos en el producto final, se pueden preparar en un procedimiento de un paso en condiciones experimentales adecuadas como para obtener la definición de X deseada.

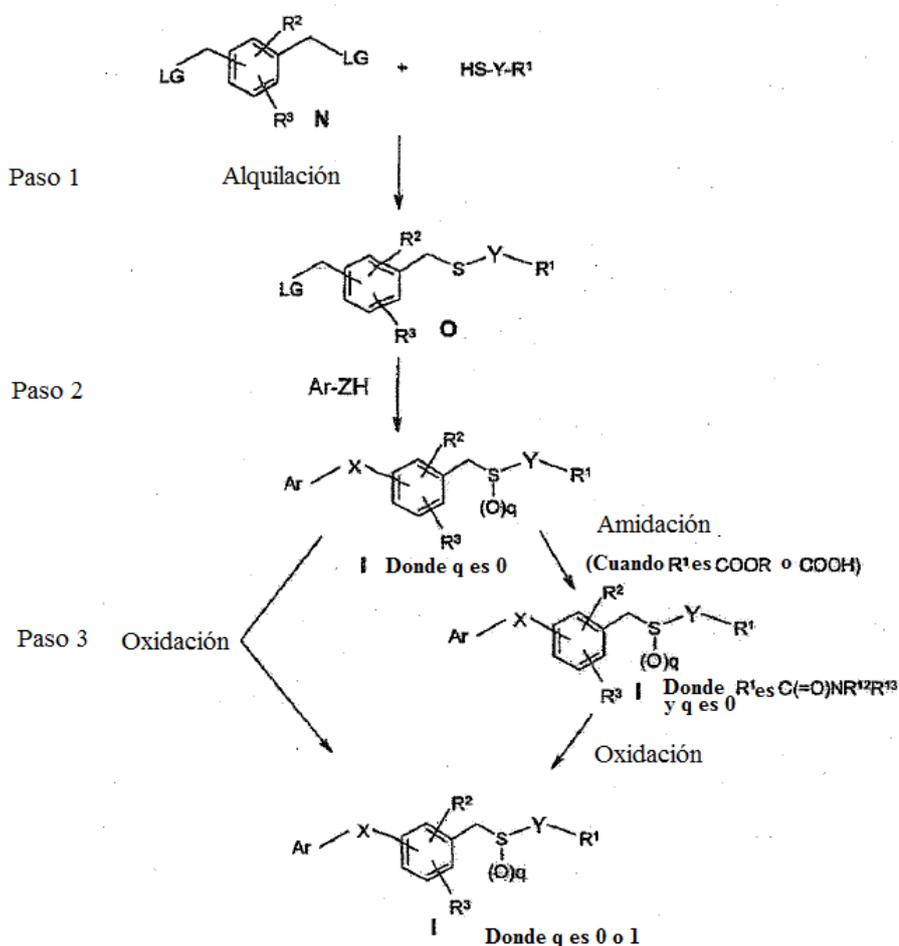
55 Por ejemplo, un compuesto de fórmula I en el que X es NH se puede obtener acoplando una amina M adecuada con un ácido borónico adecuado en un solvente aprótico como diclorometano y análogos. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como 2,6-lutidina y análogos, como piridina, trietilamina, diisopropiletamina y en condiciones catalíticas usando acetato de cobre(II). Un ácido borónico adecuado es aquel que se correlaciona con Ar según se define en el producto final.

Los compuestos de fórmula general I, en los que X es C(R²²)₂NH se pueden preparar en un procedimiento de un paso mediante alquilación de una amina M adecuada con un agente alquilante adecuado en un solvente aprótico como DMF, diclorometano y análogos. Un agente alquilante adecuado es aquel que se correlaciona con Ar y R²² según se define en el producto final.

5 Los compuestos de fórmula I en los que X es una amida se pueden obtener por aroilación acoplado una amina M adecuada con un haluro aromático o heteroaromático adecuado, en un solvente aprótico como diclorometano y análogos. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como piridina, y los análogos trietilamina o diisopropiletilamina. Un haluro aromático o heteroaromático adecuado es aquel que se correlaciona con Ar según se define en el producto final.

10 Los compuestos de fórmula general I, en los que X es S(O)₂NH se pueden preparar en un procedimiento de un paso mediante sulfonación de una amina M adecuada con un cloruro de sulfonilo aromático o heteroaromático adecuado, en un solvente aprótico. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como piridina, y los análogos trietilamina o diisopropiletilamina. Un cloruro de sulfonilo aromático o heteroaromático adecuado es aquel que se correlaciona con Ar según se define en el producto final.

15 Los compuestos de estructura general I también se generaron de acuerdo con el esquema D.



Esquema D, síntesis de compuestos de estructura general I

Esquema D, síntesis de compuestos de estructura general I

Paso 1; síntesis de compuestos de estructura general O:

20 Un xileno adecuado de fórmula general N que tiene dos grupos salientes en una posición adecuada según se define en el producto final se hace reaccionar con un tiol adecuado de estructura HS-Y-R¹ en el que Y y R¹ son los definidos en el producto final, para generar un compuesto de fórmula general O. La reacción se lleva a cabo en un

solvente aprótico como DMF y análogos, en presencia de una base inorgánica como carbonato de potasio y a temperatura ambiente en atmósfera de argón.

Paso 2: Síntesis de compuestos de estructura general I en los que q es 0:

5 Después el compuesto O se hace reaccionar con un aril o heteroaril alcohol, una amina o tiol adecuados, para generar un compuesto de fórmula general I en el que q es 1 y Ar, X, R¹, R² y R³ son los definidos en el producto final.

Además, cuando R¹ es una función éster, el compuesto I puede ser hidrolizado a la temperatura de reflujo del solvente y en presencia de una base inorgánica, antes del paso de amidación.

Los pasos 1 y 2 se pueden procesar sin aislamiento del producto intermedio O (procedimiento en un recipiente).

10 Paso 3: Síntesis de compuestos de estructura general I en los que q es 1 o 2

i) Reacción de oxidación

15 Después, los compuestos adecuados de fórmula general I en los que R¹, R², R³, X, q e Y son los definidos en el producto final se preparan haciendo reaccionar el compuesto I en un solvente adecuado con un oxidante adecuado. Un oxidante adecuado es aquel que oxida el grupo sulfuro del compuesto I. El producto correspondiente se aísla y purifica mediante métodos bien conocidos por los expertos.

20 Por ejemplo, a la solución del compuesto I en ácido acético, se le agrega lentamente un oxidante adecuado (por ejemplo 30% en peso de H₂O₂, 1 equivalente) en el mismo solvente. La agitación se continúa hasta que desaparece el material de partida, según se constata por diversas técnicas analíticas. La mezcla de reacción se concentra. El producto deseado (compuesto I en el que q es 1) se purifica, si es necesario, empleando técnicas de purificación conocidas (preferentemente cromatografía en columna y/o cristalización). En algunos casos, la oxidación se realiza empleando H₂O₂ al 50% en ácido acético glacial como solvente.

25 El compuesto de fórmula I en el que q es 2, se puede obtener en condiciones de reacción más drásticas como H₂O₂ (más de 2 equivalentes) en medio ácido, con calentamiento, preferentemente a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente, preferentemente entre 40 y 60 °C, durante un tiempo suficiente para obtener el producto deseado, generalmente aproximadamente entre 2 y 10 horas, preferentemente aproximadamente 8 horas.

ii) Síntesis de compuestos de fórmula general I en los que R¹ es C(=O)NHR¹²R¹³

30 Antes de someterse a una reacción de oxidación, adecuadamente, el compuesto I en el que q es 0 y R¹ es una función éster o ácido se puede hacer reaccionar con una amina adecuada de estructura NHR¹²R¹³ como ya se describió en el esquema B, ruta A.

Los compuestos I en los que R¹ es una amida se oxidan después de acuerdo con los procesos descritos antes para generar el compuesto correspondiente de fórmula I en el que q es 1 o 2.

Ejemplos

35 Otras características de la invención se tornarán evidentes en el curso de las descripciones siguientes de las realizaciones de ejemplo. Estos ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitarla.

I- Compuestos preparados de acuerdo con los esquemas A y B.

Los ejemplos siguientes 1 a 112 se sintetizaron de acuerdo con los esquemas A y B.

A- Preparación de compuestos C

Compuesto 1

40 Compuesto C en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, sustitución en posición para, W es C(=O)H.

45 A una solución en agitación de A (aldehído en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, 39 g, 239 mmol) en DMF (200 mL), se le agregaron parafluorobenzaldehído (compuesto B; 26 mL; 242 mmol) y carbonato de cesio (80 g; 250 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de la dilución con solución saturada de cloruro de sodio (800 mL), el precipitado resultante se extrajo con Et₂O (4 x 250 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 300 mL), agua (2 x 300 mL), y después se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. La trituración del residuo resultante con Et₂O frío, la filtración y el secado al vacío dieron 42 g (157 mmol) de compuesto 1 como un sólido blancuzco.

Rendimiento = 66%.

R_f = 0.94 (cloruro de metileno/metanol 95:5).

50 De acuerdo con el procedimiento que se describe para el compuesto 1, se prepararon los compuestos siguientes.

Compuesto 2

Compuesto C en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, sustitución en posición orto, W es C(=O)H.

Reactivos: compuesto A (en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, 39 g, 239 mmol) y ortofluorobenzaldehído (compuesto B; 26 mL; 242 mmol).

Rendimiento = 35% (22.3 g; 83 mmol de compuesto 2).

5 $R_f = 0.73$ (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:2).

Compuesto 3

Compuesto C en el que Ar es 4-Clfenilo, X es S, sustitución en posición para, W es C(=O)H.

Reactivos: compuesto A (en el que Ar es 4-Clfenilo, X es S, 26.3 g, 182 mmol) y parafluorobenzaldehído (compuesto B; 20 mL; 242 mol).

10 Rendimiento = 88% (40 g; 160 mmol de compuesto 3 como un polvo amarillo).

$R_f = 0.57$ (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:2).

Compuesto 4

Compuesto C en el que Ar es 4-Clfenilo, R² es 3-Cl, X es O, sustitución en posición para, W es C(=O)H.

15 A una solución en agitación de A (en el que Ar es 4-Clfenilo, X es O, 23.4 g, 182 mmol) en DMF (150 mL), se le agregaron 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (compuesto B; 28.8 g; 182 mmol) y carbonato de cesio (61 g; 187 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de la dilución con solución saturada de cloruro de sodio (800 mL), el precipitado resultante se extrajo con Et₂O (4 x 250 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 300 mL), agua (2 x 300 mL), y después se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9/1) para obtener el compuesto 4 (20.5 g; 77 mmol)

20

Rendimiento = 42%.

$R_f = 0.75$ (ciclohexano/acetato de etilo 9:1).

Compuesto 4a

Compuesto C en el que Ar es 4-Clfenilo, X es O, R² es 4'-Cl, R³ es H, sustitución en posición orto, W es C(=O)H.

25 A una solución en agitación de 4-clorofenol (compuesto A en el que Ar es 4-Clfenilo, X es O, 20.3 g, 155 mmol) en DMF (150 mL), se le agregaron 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (compuesto B; 25 g; 158 mmol) y carbonato de potasio (30 g; 217 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas. Después de la dilución con solución saturada de cloruro de sodio (300 mL), el precipitado resultante se extrajo con Et₂O (4 x 250 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 300 mL) y agua (2 x 300 mL), y después se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto 4a con un aceite.

30

Rendimiento = 100% (41,4 g; 155 mmol)

$R_f = 0.61$ (ciclohexano/acetato de etilo 8:2).

B- Preparación de compuestos D

Compuesto 5

35 Compuesto D en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, sustitución en posición orto.

A una solución en agitación de compuesto 2 (22.3 g, 83 mmol) en isopropanol (120 mL), se le agregó borohidruro de sodio (3.16 g, 83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, antes de agregarle agua (350 mL). Después de agitar durante otras 3 horas, la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 300 mL), se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto 5 como un aceite anaranjado.

40

Rendimiento = 95% (21.3 g; 79 mmol).

$R_f = 0.35$ (eluyente: cloruro de metileno).

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 5.

Compuesto 6

45 Compuesto D en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, sustitución en posición para.

Reactivos: compuesto 1 (38 g; 142 mmol) y borohidruro de sodio (5.37 g; 142 mmol).

Rendimiento = 43% (16.6 g; 62 mmol).

$R_f = 0.56$ (eluyente: cloruro de metileno/metanol 95:5).

Compuesto 7

Compuesto D en el que Ar es 4-Clfenilo, X es S, sustitución en posición para.

Reactivos: compuesto 3 (40 g; 161 mmol) y borohidruro de sodio (6.09 g; 161 mmol).

El compuesto 7 se generó como un polvo amarillo.

5 Rendimiento = 99% (40 g; 160 mmol).

R_f = 0.21 (eluyente: cloruro de metileno).

Compuesto 8

Compuesto D en el que Ar es fenilo, X es O, sustitución en posición orto.

10 A una solución helada de compuesto C (en el que Ar es fenilo, X es O, sustitución en posición orto, W es C(=O)OH; 25 g; 117 mmol) y N-metilmorfolina (20 ml; 180 mmol) en THF (100 mL) en atmósfera de N_2 , se le agregó cloroformiato de isobutilo (17 ml; 131 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se agregó borohidruro de sodio (12.5 gramos; 330 mmol), seguido de 50 mL de agua. Se retiró el baño de hielo y la agitación se continuó durante toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con Et_2O (2 x 200 mL).
15 La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 200 mL), se secó en ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna por desorción súbita (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano (1/9) para producir el compuesto 8 como un aceite incoloro.

Rendimiento = 70% (16.4 g; 82 mmol).

R_f = 0.50 (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3).

El compuesto siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 8.

20 Compuesto 9

Compuesto D en el que Ar es fenilo, X es O, sustitución en posición para.

Reactivos: compuesto C (en el que Ar es fenilo, X es O, sustitución en posición para, W es C(=O)OH; 38 g; 142 mmol), cloroformiato de isobutilo (13.6 mL; 105 mmol) y borohidruro de sodio (10 g; 264 mmol).

Rendimiento = 46% (8.6 g; 43 mmol).

25 R_f = 0.58 (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:1).

Compuesto 10

Compuesto D (en el que Ar es 4-Clfenilo, R^2 es 3-Cl, X es O, sustitución en posición para).

30 A una solución en agitación de compuesto 4 (20.5 g, 77 mmol) en isopropanol (100 mL), se le agregó borohidruro de sodio (2.9 g, 77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, antes de agregarle agua (350 mL). Después de agitar durante otras 3 horas, el solvente se separó por decantación. El residuo resultante se tomó en una mezcla de agua (400 mL) y éter (400 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 150 mL), se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío para obtener un aceite que se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno) para dar el compuesto 10 como un aceite amarillo después de la evaporación del solvente.

Rendimiento = 30% (6.3 g; 23 mmol).

35 R_f = 0.45 (eluyente: cloruro de metileno).

Compuesto 10a

Compuesto D en el que Ar es 4-Clfenilo, X es O, R^2 es 4'-Cl, R^3 es H, sustitución en posición orto.

40 A una solución en agitación de compuesto 4a (41.4 g; 155 mmol) en isopropanol (250 mL), se le agregó borohidruro de sodio (6.8 g, 180 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, antes de agregarle agua (1.5 L). Después de agitar durante otras 3 horas, el sólido precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para generar el compuesto 10a como un polvo blanco.

Rendimiento = 63% (26.2 g; 97 mmol).

R_f = 0.61 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 98:2).

C- Preparación de compuestos E

45

Compuesto 11

Compuesto E en el que Ar es 4-Cifenilo, X es O, sustitución en posición para.

- 5 A una mezcla en agitación de tiourea (6 g; 79 mmol), HBr al 48% (34 mL) y agua (6 mL) a 60 °C, se le agregó en porciones el compuesto D (Ar es 4-Cifenilo, X es O, sustitución en posición para; 14.6 g; 62 mmol) preparado de acuerdo con el esquema A, pasos 1 y 2. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió y se filtró. El residuo resultante se lavó con agua (3 x 30 mL) y se secó al vacío para generar 21 g de compuesto 11 como el producto principal. Éste se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

D- Preparación de compuestos I - Esquema A

Ejemplo 1

- 10 Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiCifenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂COOH.

- 15 A una mezcla en agitación de tiourea (6 g; 79 mmol), HBr al 48% (34 mL) y agua (6 mL) a 60 °C, se le agregó en porciones compuesto 6 (16.6 g; 62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El residuo resultante se lavó con agua (3 x 30 mL) y después se vertió en NaOH acuoso (32%, 30 mL). La mezcla acuosa resultante se agitó y se calentó hasta 70 °C antes de agregarle gota a gota una solución de ácido cloroacético (6.8 g, 72 mmol) en carbonato ácido de sodio acuoso (16 mL). Después la mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 mL), se acidificó hasta pH 2 con HCl acuoso 4 N y se extrajo con Et₂O (250 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9/1) para obtener el ejemplo 1 (13.2 g; 38.5 mmol) como un aceite anaranjado.

20

Rendimiento = 62%.

R_f = 0.47 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

De acuerdo con el procedimiento que se describe antes, se prepararon los compuestos siguientes.

Ejemplo 2

- 25 Compuesto 1 en el que Ar es 3,4-DiCifenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂COOH.

Reactivos: compuesto 5 (21.3 g; 79 mmol) siguiendo el mismo procedimiento y ácido cloroacético (6.8 g, 72 mmol).

Rendimiento = 49% (16.8 g; 49 mmol).

R_f = 0.53 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

Ejemplo 3

- 30 Compuesto I en el que Ar es 4-Cifenilo, X es S, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂COOH.

Reactivos: compuesto 7 (15.6 g, 62 mmol) y ácido cloroacético (4.16 g, 44 mmol).

Rendimiento = 82% (16.5 g; 51 mmol de compuesto 12 obtenido como un sólido blancuzco).

R_f = 0.44 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 90:10).

Ejemplo 4

- 35 Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ = CH₂COOH.

Reactivos: compuesto 9 (8 g, 40 mmol) y ácido cloroacético (4.16 g, 44 mmol).

Rendimiento = 90% (9.9 g; 36 mmol).

R_f = 0.42 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 90:10).

Ejemplo 5

- 40 Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂COOH.

Reactivos: compuesto 8 (8 g, 40 mmol) y ácido cloroacético (4.16 g, 44 mmol).

Rendimiento = 64% (8.4 g; 31 mmol).

R_f = 0.49 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 90:10).

Ejemplo 6

- 45 Compuesto I en el que Ar es 4-Cifenilo, R² es 3-Cl, X es O, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ = CH₂COOH.

A una mezcla en agitación de tiourea (2.2 g; 29 mmol), HBr al 48% (12 mL) y agua (2 mL) a 60 °C, se le agregó en porciones compuesto 10 (6.3 g; 23.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante quince minutos,

después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El residuo resultante se lavó con agua (3 x 30 mL) y después se vertió en NaOH acuoso (32%, 12 mL). La mezcla acuosa resultante se agitó y se calentó hasta 70 °C antes de agregarle gota a gota una solución de cloroacetato de sodio (3 g, 26 mmol). Después la mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 mL), se acidificó hasta pH 2 con HCl acuoso 4 N y se extrajo con Et₂O (250 mL). La fase orgánica seca (MgSO₄) se evaporó hasta sequedad para obtener el ejemplo 6 (13.2 g; 38.5 mmol) como un aceite amarillo luego de la evaporación del solvente.

Rendimiento = 69% (6.9 g; 20 mmol)

R_f = 0.36 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 93:7).

Ejemplo 10a

10 Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, X es O, R² es 4'-Cl, R³ es H, q es 0, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂COOH.

15 A una mezcla en agitación de tiourea (6 g; 79 mmol), HBr al 48% (34 mL) y agua (6 mL) a 60 °C, se le agregó en porciones compuesto 10a (17.4 g; 65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió y se filtró. El residuo resultante se lavó con agua (3 x 30 mL) y después se vertió en NaOH acuoso (32%, 30 mL). La mezcla acuosa resultante se agitó y se calentó hasta 70 °C antes de agregar gota a gota una solución de cloroacetato de sodio (8.4 g, 72 mmol) en agua (16 mL). Después la mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 mL), se acidificó hasta pH 2 con HCl acuoso 4 N y se extrajo con Et₂O (250 mL). La fase orgánica seca (MgSO₄) se evaporó hasta sequedad para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (eluyente: cloruro de metileno/metanol (9/1)) para obtener el ejemplo 10a como un polvo anaranjado.

20 Rendimiento = 57 % (12.6 g; 37 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.0 (m, 3H), 6.75 (d ancho, 1H), 6.65 (d ancho, 2H), 6.5 (s ancho, 1H), 3.4 (s, 2H), 2.8 (s, 1H). MS: 341 (M-1).

E - Síntesis del compuesto I (q es 0) - Esquema B, ruta A

25 Ejemplo 11

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClPhenyl, X es O, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

30 A una solución enfriada del ejemplo 1 (2.27 g; 6.6 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), se le agregaron N-acetilpiperazina (0.94 g; 7.3 mmol) y EDCI (1.4 g; 7.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que no se detectó más material de partida. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N y agua, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 98.5/1.5) para producir el ejemplo 11 como un aceite.

Rendimiento = 76% (2.3 g; 5 mmol)

R_f = 0.26 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 96:4).

35 Los ejemplos siguientes se prepararon de acuerdo con el proceso descrito para el ejemplo 11.

Ejemplo 12

Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂CONH(CH₂)₂OH.

Reactivos: Ejemplo 5 (0.7 g; 2.6 mmol) y etanolamina (0.18 g; 2.9 mmol).

Rendimiento = 56% (0.46 g; 1.4 mmol)

40 R_f = 0.5 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 90:10).

Ejemplo 13

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-Boc)piperazinilo.

45 A una solución enfriada del ejemplo 1 (8.8 g; 25.6 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL), se le agregaron N-Bocpiperazina (4.8 g; 25.8 mmol), EDCI (4.9 g; 25.6 mmol) y HOBT (3.5 g; 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que no se detectó más material de partida. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 100 mL) y agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La trituración del residuo resultante con Et₂O frío, la filtración y el secado al vacío dieron el ejemplo 13 como un sólido blanco.

Rendimiento = 70% (9 g; 18 mmol)

50 R_f = 0.13 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 99:1).

Ejemplo 14

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-*N*-piperazinilo.

- 5 A una solución del ejemplo 13 (2 g; 3.9 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se le agregó ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (solución 4 N, 20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, después se le agregó éter (200 mL). La filtración y el secado al vacío dieron un polvo que se disuelve en agua (100 mL). La capa acuosa se basificó con NaOH (1 N) y el precipitado resultante se extrajo con éter (150 mL). La capa orgánica seca (MgSO₄) se evaporó hasta sequedad para proporcionar el ejemplo 14 como un aceite.

Rendimiento = 87% (1.4 g; 3.4 mmol)

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.5 (s, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.7 (ancho, 4H), 3.4 (s, 2H), 3.15 (ancho, 2H), 3.05 (ancho, 2H).

Ejemplo 15

Compuesto 1 en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

- 15 A una solución fría del ejemplo 2 (3 g; 8.7 mmol) en metanol (50 mL), se le agregó gota a gota cloruro de tionilo (4.2 mL; 57 mmol). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. El residuo oleoso se tomó en mezcla de MeOH (50 mL) y NH₄OH al 28% (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El metanol se evaporó y se agregó agua (200 mL). El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (4 x 50 mL) y se secó al vacío para generar el ejemplo 15 como un sólido blancuzco.

Rendimiento = 77% (2.3 g; 6.7 mmol).

- 20 R_f = 0.38 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 95:5).

Ejemplo 16

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, X es S, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

- 25 A una solución enfriada del ejemplo 3 (2.14 g; 6.6 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), se le agregaron *N*-acetilpiperazina (0.9 g; 7 mmol), EDCI (1.4 g; 7.3 mmol) y HOBt (1 g; 7.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que no se detectó más material de partida. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 100 mL) y agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La trituración del residuo resultante con Et₂O, la filtración y el secado al vacío dieron el ejemplo 16 como un polvo blanco.

Rendimiento = 74% (2.15 g; 4.9 mmol)

- 30 R_f = 0.27 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 95:5).

Ejemplo 17

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, R² es 3-Cl, X es O, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

- 35 A una solución enfriada del ejemplo 6 (3.18 g; 9.3 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL), se le agregaron *N*-acetilpiperazina (1.33 g; 10.4 mmol), EDCI (2 g; 10.4 mmol) y HOBt (1.41 g; 10.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que no se detectó más material de partida. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N y agua, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 98/2) para producir el ejemplo 17 como un aceite.

Rendimiento = 75% (1.6 g; 3.5 mmol)

- 40 R_f = 0.33 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 95:5).

Ejemplo 18

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, R² es 3-Cl, X es O, q es 0, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

- 45 A una solución enfriada del ejemplo 6 (3.6 g; 10.5 mmol) en metanol (100 mL), se le agregó gota a gota cloruro de tionilo (2.2 mL; 30 mmol). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. El residuo oleoso se tomó en mezcla de MeOH (75 mL) y NH₄OH al 28% (75 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El metanol se evaporó y se agregó agua (200 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 50 mL) y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 98/2) para producir el ejemplo 18 como un sólido blanco.

Rendimiento = 58% (2.07 g; 6.0 mmol).

- 50 R_f = 0.52 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 95:5).

Ejemplo 18a

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, X es O, R² es 4'-Cl, R³ es H, q es 0, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

- 5 A una solución fría del ejemplo 10a (6.3 g; 18.3 mmol) en metanol (100 mL), se le agregó gota a gota cloruro de tionilo (3.8 mL; 52 mmol). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. El residuo oleoso se tomó en mezcla de MeOH (100 mL) y NH₄OH al 28% (100 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El metanol se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita (eluyente: cloruro de metileno/metanol (95/5) para obtener el ejemplo 18a como un polvo blanco.

Rendimiento = 56% (3.5 g; 10.2 mmol).

- 10 R_f = 0.44 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 95:5).

F - Preparación del compuesto I (q es 1 o 2) - Esquema B, ruta A

Ejemplo 19

2-[4-(3,4-diclorofenoxi)-fenilmetanosulfinil]-1-piperazin-1-il-etanona

- 15 Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-N-piperazinilo.

- 20 A una solución del ejemplo 14 (1.4 g; 3.4 mmol) en ácido acético (10 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.4 mL; 4 mmol). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (HPLC) y se concentró en alto vacío. Después se agregó agua (100 mL) al residuo. La solución acuosa se basificó con NaOH (1 N) y el precipitado se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se secó en MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite. Se le agregó etanol (30 mL) y la solución se agitó antes de agregarle ácido fumárico (0.11 g; 0.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se filtró. El sólido resultante se secó al vacío para dar el ejemplo 19.

Rendimiento = 38% (0.63 g; 1.3 mmol).

- 25 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.1 (dd, 1H), 6.5 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.5 (ancho, 4H), 2.9 (ancho, 4H).

MS: 427 (M+H).

De acuerdo con el procedimiento de oxidación que se describe para el ejemplo 19, se prepararon los compuestos siguientes.

Ejemplo 20

- 30 2- [4-(3,4-diclorofenoxi)-fenilmetanosulfinil]acetamida

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

Reactivo: ejemplo 15 (2.3 g; 6.7 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.7 mL; 6.9 mmol).

Rendimiento = 79% (1.9 g; 5.3 mmol).

- 35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.7 (s ancho, 1H), 7.65 (d ancho, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.40 (t ancho, 1H), 7.35 (s ancho, 1H), 7.25 (s ancho, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.0 (ancho, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.55 (d, 1H).

MS: 358 (M+H).

Ejemplo 20a

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, enantiómero (-), sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

- 40 Los dos enantiómeros del ejemplo 20 se separaron por LC-Prep.

El análisis por HPLC se realizó según se describe:

Columna Chiralpak AS (10 μm, 250 X 4.6 mm, D068)

Fase móvil: metanol/etanol 1/1

Velocidad de flujo 0.5 mL/min

- 45 Detección UV 220 nm

Tiempo de retención: 8.8 min

Rotación óptica [α_D]²⁰ = - 47.

Ejemplo 20b

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, enantiómero (+), sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂CONH₂

Los dos enantiómeros del ejemplo 20 se separaron por LC-Prep.

5 El análisis por HPLC se realizó según se describe:

Columna Chiralpak AS (10 µm, 250 X 4.6 mm, D068)

Fase móvil: metanol/etanol 1/1

Velocidad de flujo 0.5 mL/min

Detección UV 220 nm

10 Tiempo de retención: 10.9 min

Rotación óptica [α_D]²⁰ = + 43.

Ejemplo 21

N-(2-hidroxiethyl)-2-(2-fenoxi-fenilmetanosulfinil)acetamida

Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂CONH(CH₂)₂OH.

15 Reactivos: ejemplo 12 (0.46 g, 1.45 mmol) y una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.18 mL; 1.8 mmol).

Rendimiento = 62% (0.3 g; 0.9 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.25 (t, 1H), 7.45-7.25 (m, 4H), 7.2 (t, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.7 (t, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.4 (q, 2H), 3.2 (m, 2H).

20 MS: 356 (M+Na)

Ejemplo 22

1-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenilmetanosulfinil]jetanona

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

25 Reactivos: ejemplo 11 (2.3 g, 5.1 mmol) y solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.6 mL; 5.9 mmol).

Rendimiento = 84% (2 g; 4.3 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.65 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (s ancho, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (d ancho, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.6-3.35 (ancho, 8H), 2.0 (s, 3H).

MS: 469 (M+H).

30 Ejemplo 23

1-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-[4-(4-clorofenilsulfanil)fenilmetanosulfinil]jetanona

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, X es S, q es 1, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

Reactivos: ejemplo 16 (1 g; 2.3 mmol) y solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.25 mL; 2.5 mmol).

35 Rendimiento = 61% (0.65 g; 1.4 mmol del ejemplo 23 como un polvo).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.45 (ancho d, 2H), 7.3 (m, 6H), 4.25 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.5 (ancho, 8H), 2 (s, 3H).

MS: 473 (M+Na).

Ejemplo 24

40 1-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-[4-(4-clorobencenosulfinil)fenilmetanosulfinil]jetanona

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, X es SO, q es 1, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

Reactivos: ejemplo 16 (1 g; 2.3 mmol) y solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.25 mL; 2.5 mmol).

Rendimiento = 19% (0.2 g; 0.43 mmol del ejemplo 24 como un polvo).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.75 (d ancho, 4H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.3 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.0 (s ancho, 2H), 3.4 (ancho, 8H), 2.05 (s, 3H).

MS: 489 (M+Na).

Ejemplo 25

5 1-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenilmetanosulfinil]jetanona

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, R² es 3-Cl, X es O, q es 1, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

10 A una solución del ejemplo 17 (3.15 g; 6.9 mmol) en ácido acético (20 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.82 mL; 8.1 mmol). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (HPLC) y después se concentró en alto vacío. El residuo resultante se tomó en una mezcla de solución acuosa de bicarbonato de sodio (200 mL) y acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 x 100 mL), se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto 25 como un polvo blanco.

Rendimiento = 83% (2.7 g; 5.8 mmol).

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.5 (dd, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (dd, 2H), 6.8 (ancho, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.5 (ancho, 8H), 2 (s, 3H).

MS: 469 (M+H).

Ejemplo 26

2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenilmetanosulfinil]acetamida

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, R² es 3-Cl, X es O, q es 1, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

20 Reactivos: ejemplo 18 (2.07 g; 6.0 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.7 mL; 6.9 mmol).

Rendimiento = 91% (1.95 g; 5.4 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.75 (s ancho, 1H), 7.5 (d ancho, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.15 (d ancho, 2H), 6.8 (m ancho, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.6 (d, 1H).

MS: 380 (M+Na).

25 Ejemplo 27

1-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-[4-(3,4-diclorofenoxi)-fenilmetanosulfinil]jetanona

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 2, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

30 A una solución del ejemplo 22 (0.85 g; 1.8 mmol) en ácido acético (20 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.56 mL; 5.5 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C hasta que no se detectó más material de partida (HPLC) y después se concentró en alto vacío.

35 El residuo resultante se tomó en una mezcla de solución acuosa de bicarbonato de sodio (200 mL) y acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (1 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 95/5) para generar el ejemplo 27 como un polvo blanco.

Rendimiento = 71% (0.62 g; 1.3 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.7 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.30 (s ancho, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (d ancho, 1H), 4.7 (s, 2H), 4.35 (d ancho, 2H), 3.6 - 3.4 (m ancho, 8H), 2 (s, 3H).

MS: 507 (M+Na).

40 Ejemplo 27a

Compuesto I en el que Ar is 4-Clfenilo, X es O, R² es 4'-Cl, R³ es H, q es 1, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

45 A una solución del ejemplo 10a (3.5 g; 10.2 mmol) en ácido acético (30 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (1.36 mL; 13.3 mmol). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (HPLC) y después se concentró en alto vacío. El residuo se trituroó en óxido de dietilo, el sólido precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con óxido de dietilo y se secó al vacío para generar el ejemplo 27a como un polvo blanco.

Rendimiento = 93% (3.4 g; 9.5 mmol).

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.7 (s ancho, 1H), 7.45 (broad m, 3H), 7.3 (s ancho, 1H), 7.25 (d ancho, 1H), 7.1 (d ancho, 2H), 6.9 (s ancho, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.5 (d, 1H).

MS: 379.8 (M+Na).

Ejemplo 27b

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, X es O, R² es 4'-Cl, R³ es H, q es 2, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

- 5 A una solución del ejemplo 27a (0.07 g; 0.2 mmol) en ácido acético (5 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.085 mL; 0.8 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C hasta que no se detectó más material de partida (HPLC) y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con óxido de dietilo y se secó al vacío para generar el ejemplo 27b como un polvo blanco.

Rendimiento = 65% (0.48 g; 0.13 mmol).

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.8 (s ancho, 1H), 7.5 (m ancho, 4H), 7.25 (d ancho, 1H), 7.1 (d ancho, 2H), 6.8 (s ancho, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.1 (s, 2H).

MS: 396 (M+Na).

G - Síntesis de los compuestos I (q es 0, 1 o 2) - Esquema B - ruta B

Ejemplo 28

- 15 Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂COOH.

A una solución del ejemplo 4 (4 g; 14.6 mmol) en ácido acético (30 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (1.9 mL; 18 mmol). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (HPLC), se concentró en alto vacío y se trituró con éter para dar el ejemplo 28 como un sólido blancuzco.

Rendimiento = 82% (3.5 g; 12 mmol)

- 20 R_f = 0.15 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 90:10).

Ejemplo 29

N-isopropil-2-(4-fenoxi-fenilmetanosulfinil)acetamida

Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂CONHCH(CH₃)₂.

- 25 A una solución enfriada del ejemplo 28 (0.4 g; 1.4 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL), se le agregaron isopropilamina (0.095 g; 1.6 mmol), EDCI (0.31 g; 1.6 mmol) y HOBt (0.22 g; 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que no se detectó más material de partida. Se agregó cloruro de metileno (100 mL) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 100 mL), agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 93/7) para generar el ejemplo 29 como un polvo.

- 30 Rendimiento = 63% (0.35 g; 1 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.15 (d, 1H), 7.45 (t ancho, 2H), 7.35 (d ancho, 2H), 7.15 (t ancho, 1H), 7.0 (t ancho, 4H), 4.2 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 1.0 (d, 6H).

MS: 354 (M+Na).

Ejemplo 30

- 35 Ácido [4-(3,4-diclorofenoxi)fenilmetanosulfinil]acético

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición para, Y-R¹ es CH₂COOH.

A una solución del ejemplo 1 (0.94 g; 2.7 mmol) en ácido acético (20 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.32 mL; 3.2 mmol). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (HPLC), se concentró en alto vacío y se trituró con éter para dar el ejemplo 30 como un sólido blancuzco.

- 40 Rendimiento = 57% (0.55 g; 1.53 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.7 (d, 1H), 7.4 - 7.3 (m, 3H), 7.35 (d ancho, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (d ancho, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.6 (d, 1H).

MS: 381 (M+Na).

Ejemplo 30a

Ácido [2-(3,4-diclorofenoxi)fenilmetanosulfinil]acético

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂COOH.

5 A una solución del ejemplo 2 (20.58 g, 60 mmol) en ácido acético glacial (60 mL) se le agregó peróxido de hidrógeno acuoso al 35% (6.6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (TLC). Después de 2 h de agitación, el sulfóxido precipitó; el precipitado se filtró, se lavó sucesivamente con agua y óxido de diisopropilo, y se secó al vacío para producir el ejemplo 30a (polvo blanco, 18.36 g).

Rendimiento = 85%.

R_f: 12.25 min.

10 ¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 7.65 (d, 1H) 7.45 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.3-7.15 (m, 2H), 7.05- 6.9 (m, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.65 (d, 1H).

Ejemplo 30b

Ácido [2-(3,4-diclorofenoxi)fenilmetanosulfinil]acético

15 Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 2, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂COOH.

20 A una suspensión del ejemplo 30a (1.79 g; 5 mmol) en ácido acético glacial (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó peróxido de hidrógeno acuoso al 35% (1.5 mL). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 4 h hasta que no se detectó más material de partida (HPLC). Después de la concentración, el residuo se trituró en agua para dar un precipitado que se filtró, se lavó sucesivamente con agua y éter diisopropílico y se secó al vacío para producir el ejemplo 30b (polvo blanco, 0.78 g)

Rendimiento = 42%.

R_f 13.5 min.

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 7.6 (d, 1H) 7.5 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.05-6.9 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.25 (s, 2H).

25 MS: 373 (M-H); 749 (2M+H)

Ejemplo 30c

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂COO (1R,2S,5R)mentilo.

30 A una solución en agitación del ejemplo 2 (5 g; 14.6 mmol) en DMF (30 mL), se le agregaron TBTU (tetrafluoroborato de *o*-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (7 g; 21.8 mmol), N-metilmorfolina (2.45 mL; 22.2 mmol) y (1R, 2S, 5R) (-)-mentol. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, y después se le agregaron acetato de etilo (200 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (200 mL). La capa orgánica resultante se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (95/5)) para obtener el ejemplo 30c como un aceite amarillo.

35 Rendimiento = 60% (4.2 g; 8.7 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.7 (d ancho, 1H), 7.45 (d ancho, 1H), 7.30 (t ancho, 1H), 7.2 (ancho, 2H), 6.95 (m ancho, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 1.8 (m ancho, 2H), 1.7 (m ancho, 2H), 1.45 (ancho, 1H), 1.30 (t ancho, 1H), 1.0 (ancho, 1H), 0.85 (t ancho, 8H), 0.70 (d, 3H).

Ejemplo 30d

40 Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH₂COOH, enantiómero (-).

45 A una solución del ejemplo 30c (2.09 g; 4.35 mmol) en ácido acético (25 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.39 mL; 4.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida (HPLC) y después el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (8/2)) para obtener una mezcla de dos diastereoisómeros que se separaron por LC preparativa. El análisis por HPLC se realizó según se describe aquí:

Columna AGP-Chiral (5 µm, 150 X 4. mm)

Fase móvil: (acetato de amonio acuoso 0.1 M)/n-butanol: 98.5/1.5

Velocidad de flujo 0.8 mL/min

50 Detección UV 230 nm

Resultados: Diastereoisómero 1: tiempo de retención: 8.1 min.

Diastereoisómero 2: tiempo de retención: 9.7 min.

5 A una solución del diastereoisómero 2 en metanol (28 mL) y tetrahidrofurano (75 ml) se le agregó hidróxido de bario octahidrato (0.25 g; 0.8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida (HPLC) y después el solvente se evaporó. Se le agregó cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (1 x 50 mL), se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo resultante se lavó con éter para obtener un polvo blanco. A una mezcla de este polvo en agua (17 mL) y etanol (5 mL) se le agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico (3 mL; 0.5 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para generar el ejemplo 30d como un polvo blanco.

Rendimiento = 20% (0.317 g; 0.89 mmol).

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.7 (d ancho, 1H), 7.45 (d ancho, 1H), 7.30 (t ancho, 1H), 7.25 (m ancho, 2H), 7.0 (t ancho, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.7 (s, 1H).

Rotación óptica $[\alpha_D]^{20} = -49$.

15 Exceso enantiomérico > 98%.

Ejemplo 30e

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición orto, Y-R¹ es CH_2COOH , enantiómero (+).

20 A una solución de diastereoisómero 1 (aislado durante la síntesis del ejemplo 30d) etanol (5 mL) y agua (7.5 mL) se le agregó hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida (HPLC). Se le agregaron solución acuosa de ácido clorhídrico (10 ml; 0.5 N) y cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (1 x 50 mL), se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en óxido de dietilo y el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con óxido de dietilo y se secó al vacío para generar el ejemplo 30e como un polvo blanco.

25 Rendimiento = 16% (0.255 g; 0.71 mmol).

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.7 (d ancho, 1H), 7.45 (d ancho, 1H), 7.30 (t ancho, 1H), 7.25 (m ancho, 2H), 7.0 (t ancho, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.7 (s, 1H).

Rotación óptica $[\alpha_D]^{20} = +46$.

Exceso enantiomérico > 98%.

30 Ejemplo 30f

[2-(3,4-diclorofenoxi)-fenilmetanosulfanil]-N,N-dimetilacetamida

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 0, sustitución en posición orto, Y-R¹ es $CH_2CON(CH_3)_2$.

35 A una solución enfriada (baño de hielo) del ejemplo 2 (3.43 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL), se le agregaron sucesivamente dimetilamina (0.495 g, 1.25 mL, 11 mmol), EDCI (2.1 g, 11 mmol) y HOBT (1.48 g, 11 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml), se lavó sucesivamente con agua (60 ml), $NaHCO_3$ acuoso y agua (60 ml), y se secó en Na_2SO_4 . Al concentrar, la solución generó un aceite anaranjado que se trituró en éter diisopropílico para producir el compuesto del título Ejemplo 30f (2.9 g; polvo beige).

Rendimiento = 78%.

40 R_f (CH_2Cl_2/CH_3OH 9/1) = 0.65.

R_t : 15.86 min.

Ejemplo 30g

[2-(3,4-diclorofenoxi)fenilmetanosulfanil]-N,N-dimetilacetamida

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es O, q es 1, sustitución en posición orto, Y-R¹ es $CH_2CON(CH_3)_2$.

45 A una suspensión del ejemplo 30f (2.91 g, 7.9 mmol) en ácido acético glacial (10 mL) a temperatura ambiente se le agregó peróxido de hidrógeno acuoso al 35% (0.87 mL). La mezcla se agitó durante 3 h hasta que no se detectó más material de partida (HPLC). Después de la concentración, el residuo se trituró en éter diisopropílico para dar un sólido que se filtró, se lavó con éter diisopropílico y se secó al vacío para producir el ejemplo 30g (polvo ligeramente beige; 0.78 g).

50 Rendimiento = 86%.

R_t : 12.32 min.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm): 7.65 (d, 1H) 7.45 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.25-7.2 (m, 2H), 7 (dd, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

MS: 408 (M+Na).

5 Los compuestos 31 a 112 se prepararon siguiendo el mismo método general multipasos descrito en el esquema B utilizando la amina sustituida adecuada $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ en los pasos 5 o 6. Los datos analíticos se presentan para cada fórmula molecular y espectro de masas (M+H) o (M+Na) de los compuestos como se muestra en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Esquema B, ruta A

Ejemplo N°	Fórmula molecular	Pico	Masa
31	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$	M+H	344
32	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$	M+H	290
33	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$	M+H	318
34	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$	M+H	332
35	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	M+H	401
36	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$	M+Na	342
37	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	M+Na	453
38	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	M+H	389
39	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$	M+Na	380
40	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	M+H	469

41	$C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_4S$	M+H	470
42	$C_{16}H_{17}NO_4S$	M+Na	342
43	$C_{15}H_{14}ClNO_3S$	M+Na	346
44	$C_{15}H_{15}NO_4S$	M+Na	328
45	$C_{15}H_{14}ClNO_3S$	M+H	324
46	$C_{21}H_{23}ClN_2O_4S$	M+Na	457
47	$C_{19}H_{21}ClN_2O_3S.C_4H_4O$ 4	M+H	393
48	$C_{21}H_{23}FN_2O_4S$	M+H	419
49	$C_{21}H_{23}FN_2O_4S$	M+H	419
50	$C_{15}H_{14}FNO_3S$	M+Na	330
51	$C_{15}H_{14}FNO_3S$	M+Na	330
52	$C_{19}H_{17}NO_3S$	M+Na	362
53	$C_{26}H_{27}NO_4S$	M+Na	473
54	$C_{19}H_{17}NO_3S$	M+Na	362
55	$C_{21}H_{19}NO_3S$	M+Na	388
56	$C_{21}H_{19}NO_3S$	M+H	366
57	$C_{21}H_{23}ClN_2O_4S$	M+H	435
58	$C_{25}H_{26}N_2O_4S$	M+Na	473
59	$C_{27}H_{28}N_2O_4S$	M+H	477
60	$C_{27}H_{28}N_2O_4S$	M+Na	499
61	$C_{21}H_{23}ClN_2O_4S$	M+Na	457
62	$C_{21}H_{26}N_2O_4S.HCl$	M+H	403
63	$C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_5S$	M+H	499
64	$C_{21}H_{25}FN_2O_4S.HCl$	M+H	421
65	$C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_4S.HCl$	M+H	471
66	$C_{20}H_{23}FN_2O_3S.HCl$	M+H	391
67	$C_{15}H_{14}ClNO_3S$	M+Na	346
68	$C_{22}H_{25}FN_2O_5S$	M+H	449
69	$C_{23}H_{28}N_2O_6S$	M+Na	483
70	$C_{22}H_{25}ClN_2O_4S_2$	M+Na	503
71	$C_{22}H_{25}ClN_2O_5S_2$	M+Na	519
72	$C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_5S$	M+Na	521
73	$C_{19}H_{21}ClN_2O_2S_2$	M+H	409
74	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$	M+Na	491
75	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$	M+Na	491
76	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$	M+Na	380
77	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$	M+Na	380
78	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$	M+Na	491
79	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$	M+H	469
80	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$	M+Na	380
81	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$	M+H	358
82	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$	M+H	469
83	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$	M+H	469
84	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$	M+Na	380

85	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$	M+H	358
86	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$	M+H	469
87	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_3S_2$	M+H	485
88	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$	M+Na	380
89	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_2S_2$	M+Na	396
90	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$	M+Na	491
91	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$	M+Na	491
92	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$	M+Na	380
93	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_4S$	M+Na	396
94	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$	M+Na	380
95	$C_{21}H_{23}FN_2O_5S$	M+Na	457
96	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_5S$	M+Na	507
97	$C_{15}H_{15}NO_3S$	M+H	290
98	$C_{19}H_{21}NO_3S$	M+H	344
99	$C_{17}H_{19}NO_3S$	M+H	318
100	$C_{17}H_{19}NO_3S$	M+H	318
101	$C_{19}H_{21}NO_3S$	M+H	344
102	$C_{15}H_{15}NO_3S$	M+Na	312
103	$C_{17}H_{16}N_2O_3S$	M+Na	351
104	$C_{18}H_{21}NO_3S$	M+H	332
105	$C_{19}H_{23}NO_3S$	M+H	346
106	$C_{20}H_{23}NO_4S$	M+H	374
107	$C_{21}H_{24}N_2O_4S$	M+Na	423
108	$C_{17}H_{19}NO_4S$	M+H	334
109	$C_{20}H_{23}NO_4S$	M+H	374
109a	$C_{15}H_{14}ClNO_3S$	M+Na	346
109b	$C_{15}H_{13}ClFNO_3S$	M+Na	364
109c	$C_{15}H_{13}ClFNO_3S$	M+Na	364
109d	$C_{15}H_{13}ClFNO_4S$	M+Na	380
109e	$C_{15}H_{12}ClF_2NO_3S$	M+Na	381.8
109f	$C_{15}H_{13}Cl_2NO_4S$	M+Na	395.7

Esquema B, ruta B

110	$C_{21}H_{24}N_2O_4S$	M+Na	423
111	$C_{17}H_{19}NO_4S$	M+Na	356
112	$C_{20}H_{23}NO_4S$	M+Na	396
112a	$C_{16}H_{15}Cl_2NO_3S$	M+Na	394
		2M+Na	766
112b	$C_{19}H_{21}Cl_2NO_3S$	M+Na	436
		2M+Na	851

II- Compuestos preparados de acuerdo con el esquema C.

Los ejemplos 113 a 149 se sintetizaron de acuerdo con el esquema C.

A - Preparación del compuesto J

Compuesto 12

5 Compuesto J en el que Y-R¹ es CH₂COOCH₃, NO₂ está en posición orto, R² y R³ son H.

10 A una solución en agitación de bromuro de 2-nitrobencilo (43.2 g; 200 mmol) en acetona seca (200 mL), se le agregaron tioglicolato de metilo (19 mL; 212 mmol), yoduro de potasio (0.2 g; 1.2 mmol) y carbonato de potasio (27.6 g; 200 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y después se eliminó el solvente. El residuo resultante se tomó en una mezcla de agua (500 mL) y éter (500 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto 12 como un aceite anaranjado.

Rendimiento: 100% (48.2 g; 199.9 mmol).

R_f = 0.55 (eluyente: cloruro de metileno).

Compuesto 13

Compuesto J en el que Y-R¹ es CH₂COOH, NO₂ está en posición orto, R² y R³ son H.

15 A una solución en agitación de bromuro de 2-nitrobencilo (25 g; 116 mmol) en acetona seca (100 mL), se le agregaron ácido tioglicólico (8.5 mL; 122 mmol), yoduro de potasio (0.09 g; 0,5 mmol) y carbonato de potasio (17.5 g; 127 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche y se eliminó el solvente. El residuo resultante se tomó en agua (500 mL) y la mezcla acuosa enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 4 N hasta pH 2. El precipitado se extrajo con acetato de etilo (500 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 mL), se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol (9/1) para obtener el compuesto 13 como un polvo amarillo luego de la evaporación del solvente.

Rendimiento: 76% (19.9 g; 88 mmol).

R_f = 0.35 (eluyente: cloruro de metileno:metanol 9:1).

25 Compuesto 13a

Compuesto J en el que Y-R¹ es CH₂COOCH₃, NO₂ está en posición para, R² y R³ son H.

30 A una solución en agitación de bromuro de 4-nitrobencilo (43.2 g; 200 mmol) en acetona seca (200 mL), se le agregaron tioglicolato de metilo (19 mL; 212 mmol), yoduro de potasio (0.2 g; 1,2 mmol) y carbonato de potasio (27.6 g; 200 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y después se eliminó el solvente. El residuo resultante se tomó en una mezcla de agua (500 mL) y éter (500 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto 13a como un aceite anaranjado.

Rendimiento: 100% (48.2 g; 199.9 mmol).

R_f = 0.95 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

B - Preparación del compuesto K

35 Compuesto 14

Compuesto K en el que Y-R¹ es CH₂CONH₂, NO₂ está en posición orto, R² y R³ son H.

40 A una solución en agitación de compuesto 12 (20 g, 82.9 mmol) en metanol (50 mL), se le agregó NH₄OH al 28% (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, el metanol se evaporó y se agregó agua (250 mL) a la mezcla. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para generar el compuesto 14 como un polvo amarillo.

Rendimiento: 81% (15.1 g; 67 mmol).

R_f = 0.28 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 95:5).

Compuesto 15

Compuesto K en el que Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo, NO₂ está en posición orto, R² y R³ son H.

45 A una solución enfriada del compuesto 13 (12 g; 53 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL), se le agregaron N-acetilpiperazina (7.3 g; 57 mmol), EDCI (10.9 g; 57 mmol) y HOBt (7.8 g; 58 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que no se detectó más material de partida. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 100 mL) y agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La trituración del residuo resultante con Et₂O, la filtración y el secado al vacío dieron el compuesto 15 como un sólido blancuzco.

50 Rendimiento: 92% (16.4 g; 49 mmol).

$R_f = 0.23$ (eluyente: cloruro de metileno/metanol 97:3).

Compuesto 15a

Compuesto K en el que Y-R¹ es CH₂CONH₂, NO₂ está en posición para, R² y R³ son H.

- 5 A una solución en agitación del compuesto 13a (48.2 g; 200 mmol) en metanol (250 mL), se le agregó NH₄OH al 28% (250 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, el metanol se evaporó y se agregó agua (700 mL) a la mezcla. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para generar el compuesto 15a como un polvo anaranjado.

Rendimiento: 78% (35.5 g; 157 mmol).

$R_f = 0.55$ (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

- 10 C- Preparación del compuesto L

Compuesto 16

Compuesto L en el que Y-R¹ es CH₂CONH₂, q es 1, NO₂ está en posición orto, R² y R³ son H.

- 15 A una solución del compuesto 14 (8 g; 35.4 mmol) en ácido acético (120 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (4.5 mL; 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se concentró en alto vacío. La trituración del residuo resultante con acetato de etilo, la filtración y el secado al vacío dieron el compuesto 16 como un polvo amarillo.

Rendimiento: 90% (7.86 g; 32 mmol).

$R_f = 0.34$ (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

Compuesto 17

- 20 Compuesto L en el que Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo, q es 1, NO₂ está en posición orto, R² y R³ son H.

A una solución del compuesto 15 (8.2 g; 24.3 mmol) en ácido acético (60 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (2.8 mL; 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas y se concentró en alto vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9/1) para obtener el compuesto 17 como un polvo amarillo.

- 25 Rendimiento: 74% (6.4 g; 18 mmol).

$R_f = 0.40$ (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

D - Preparación del compuesto M'

Compuesto 17a

Compuesto M en el que Y-R¹ es CH₂CONH₂, q es 0, NH₂ está en posición para, R² y R³ son H.

- 30 A una solución en agitación del compuesto 15a (5.5 g; 24 mmol) en ácido acético (60 mL) y agua (120 mL), se le agregó hierro (6.7 g; 120 mL). La mezcla de reacción se calentó reflujo durante 15 minutos. El hierro se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol (9/1)) para generar el compuesto 17a como un polvo gris.

- 35 Rendimiento: 71% (3.36 g; 17 mmol).

$R_f = 0.46$ (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

E - Preparación del compuesto M

Compuesto 18

Compuesto M en el que Y-R¹ es CH₂CONH₂, q es 1, NH₂ está en posición orto, R² y R³ son H.

- 40 Se redujo el compuesto 16 (7.86 g; 32.5 mmol) en una mezcla de DMF (50 mL) y MeOH (50 mL) en presencia de 10% de Pd/C (1.6 g) en un autoclave bajo presión de hidrógeno (50 PSI) durante 12 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó. La trituración del residuo resultante con acetato de etilo, la filtración y el secado al vacío dieron el compuesto 18 como un sólido blancuzco.

Rendimiento: 80% (5.6 g; 26 mmol).

- 45 $R_f = 0.25$ (eluyente: 5.6 g; 26 mmol).

Compuesto 19

Compuesto M en el que Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo, q es 1, NH₂ está en posición orto, R² y R³ son H.

Se redujo el compuesto 17 (2.1 g; 5.9 mmol) en MeOH (50 mL) en presencia de 10% de Pd/C (0.2 g) en un autoclave bajo presión de hidrógeno (50 PSI) durante 18 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol (96/4)) para generar el compuesto 19 como un polvo blanco.

5 Rendimiento: 68% (1.3 g; 4 mmol).

$R_f = 0.29$ (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

Compuesto 19a

Compuesto M en el que Y-R¹ es CH₂CONH₂, q es 1, NH₂ está en posición para, R² y R³ son H.

10 A una solución del compuesto 17a (1 g; 5.09 mmol) en ácido acético (15 mL) se le agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso (0.6 mL; 5.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante tres horas y después se agregó óxido de dietilo a la mezcla. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con óxido de dietilo y se secó al vacío para generar el compuesto 19a como un polvo amarillo.

Rendimiento: 65% (0.7 g; 3.3 mmol).

$R_f = 0.20$ (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

15 F - Preparación del compuesto I

Ejemplo 113

N-(2-carbamoilmetanosulfinilmetil-fenil)-4-clorobenzamida

Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, X es CONH, q es 1, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

20 A una solución en agitación del compuesto 18 (1 g; 4.7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le agregaron piridina (0.76 ml; 9.4 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0.6 mL; 4.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua y cloruro de metileno y se secó al vacío para dar el ejemplo 113 como un sólido.

Rendimiento: 81% (1.32 g; 3.8 mmol).

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.6 (s, 1H), 8.0 (d ancho, 2H), 7.75 (ancho, 2H), 7.6 (d ancho, 2H), 7.4 (ancho, 3H), 7.25 (ancho, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.5 (d, 1H).

MS: 373 (M+Na).

Los ejemplos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 113.

30 Ejemplo 114

N-(2-carbamoilmetanosulfinilmetil-fenil)-3,4-dimetoxibenzamida

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiOCH₃fenilo, X es CONH, q es 1, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

35 Reactivos: compuesto 18 (1 g; 4.7 mmol) y cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo (0.94 g; 4.7 mmol). Ejemplo 114 como un sólido.

Rendimiento: 49% (0.87 g; 2.3 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.5 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (ancho, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.55 (ancho, 1H), 7.35 (ancho, 3H), 7.2 (t, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.75 (d, 1H).

MS: 399 (M+Na)

40 Ejemplo 115

(2-Carbamoilmetanosulfinilmetil-fenil)amida del ácido naftaleno-2-carboxílico

Compuesto I en el que Ar es 2-naftilo, X es CONH, q es 1, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

Reactivos: compuesto 18 (1 g; 4.7 mmol) y cloruro de 2-naftoilo (0.92 g; 4.7 mmol).

45 Ejemplo 115 es un sólido.

Rendimiento: 58% (1 g; 2.7 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.75 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.1 (m, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.30 (t, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.55 (d, 1H).

MS: 367 (M+H).

Ejemplo 116

N-{2-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etanosulfnilmetil]fenil}-4-clorobenzamida

5 Compuesto I en el que Ar es 4-Clfenilo, X es CONH, q es 1, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

A una solución en agitación del compuesto 19 (1 g; 3.7 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le agregaron piridina (0.76 ml; 9.4 mmol) y cloruro de 4-clorobenzilo (0.6 mL; 4.7 m). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y después se eliminó el solvente. La trituración del residuo resultante con acetato de etilo, la filtración y el secado al vacío dieron el ejemplo 116 como un polvo.

10 Rendimiento: 65% (0.92 g; 2 mmol).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.55 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.45 (ancho, 8H), 2.0 (s, 3H). MS: 484 (M+Na).

15 Los ejemplos 117 a 129 se prepararon siguiendo el mismo método general multipasos descrito para el ejemplo 116 utilizando la amina sustituida adecuada -NR¹²R¹³ y el cloruro de benzoilo adecuado en el paso 4. Los datos analíticos se presentan para cada fórmula molecular y espectro de masas (M+H) o (M+Na) de los compuestos como se muestra en la tabla 3 siguiente.

Tabla 3

Ejemplo N°	Fórmula molecular	Pico	Masa
117	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₃ S	M+H	353
118	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	M+H	377
119	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	M+H	407
120	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	M+H	377
121	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₆ S	M+H	488
122	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₆ S	M+H	488
123	C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S	M+H	446
124	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	M+H	496
125	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	M+H	377
126	C ₁₆ H ₁₅ FN ₂ O ₃ S	M+H	335
127	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	M+Na	407
128	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	M+Na	518
129	C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S	M+Na	468

Ejemplo 130

20 N-{2-[2-(acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etanosulfnilmetil]fenil}-3,4-dicloro-bencenosulfonamida

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es SO₂NH, q es 1, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

25 A una solución en agitación del compuesto 19 (1 g; 3.1 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se le agregaron piridina (0.5 mL; 6.2 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (0.48 mL; 3.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante doce horas y después se le agregó cloruro de metileno (200 mL). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (1 x 150 mL) y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9/1) para generar el ejemplo 130 como un polvo blanco.

Rendimiento: 91% (1.5 g; 2.8 mmol).

R_f = 0.46 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.1 (s, 1H), 7.85 (d ancho, 2H), 7.70 (d ancho, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.00 (m ancho, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.20 - 4.00 (m ancho, 3H), 3.60 - 3.40 (ancho, 8H), 2.0 (s, 3H).

MS: 554 (M+Na).

Los ejemplos 131 a 133 se prepararon siguiendo el mismo método general multipasos descrito para el ejemplo 130 utilizando la amina sustituida adecuada -NR¹²R¹³ y el cloruro de sulfonilo adecuado en el paso 4. Los datos

analíticos se presentan para cada fórmula molecular y espectro de masas (M+H) o (M+Na) de los compuestos como se muestra en la tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Ejemplo N°	Fórmula molecular	Pico	Masa
131	$C_{21}H_{24}FN_3O_5S_2$	M+Na	504
132	$C_{21}H_{24}ClN_3O_5S_2$	M-1(ESI-)	496
133	$C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_5S_2$	M+Na	554

Ejemplo 134

5

1-(4-acetilpiperazin-1-y)-2-[2-(4-metoxifenilamino)fenilmetanosulfinil]etanona

Compuesto I en el que Ar es 4-OCH₃fenilo, X es NH, q es 1, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

10 A una mezcla en agitación de ácido 4-metoxifenilborónico (1 g; 6.6 mmol), ácido mirístico (0.3 g; 1.3 mmol) y acetato de cobre(II) anhidro (0.12 g; 0.66 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le agregaron compuesto 19 (1.4 g; 4.3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y 2,6-lutidina (0.52 mL; 4.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante dos días. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 96/4) para generar el ejemplo 134 como un polvo beige.

15

Rendimiento: 49% (0.9 g; 2.1 mmol).

R_f = 0.49 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.70 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d ancho, 1H), 6.90 (d ancho, 2H), 6.85 - 6.70 (m, 3H), 4.30 (dd ancho, 1H), 4.20 (d ancho, 1H), 4.05 (m ancho, 2H), 3.50 (ancho, 8H), 2.00 (s, 3H).

MS: 452 (M+Na).

25 Los ejemplos 135 a 141 se prepararon siguiendo el mismo método general multipasos descrito para el ejemplo 134 utilizando la amina sustituida adecuada -NR¹²R¹³ y el ácido borónico sustituido adecuado en el paso 4. Los datos analíticos se presentan para cada fórmula molecular y espectro de masas (M+H) o (M+Na) de los compuestos como se muestra en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Ejemplo N°	Fórmula molecular	Pico	Masa
135	$C_{21}H_{25}N_3O_3S$	M+Na	422
136	$C_{21}H_{25}N_3O_3S$	M+Na	422
137	$C_{22}H_{27}N_3O_4S$	M+Na	452
138	$C_{21}H_{24}FN_3O_3S$	M+Na	440
139	$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$	M+Na	456
140	$C_{21}H_{24}FN_3O_3S$	M+Na	440
141	$C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_3S$	M+Na	490

Ejemplo 142

{2-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etanosulfinilmetil]fenil}amida del ácido tiofeno-2-carboxílico

Compuesto I en el que Ar es 2-tienilo, X es CONH, q es 1, sustitución en la posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

- 5 A una solución en agitación del compuesto 19 (1 g; 3.1 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se le agregaron piridina (0.5 mL; 6.2 mmol) y cloruro de 2-tiofenocarbonilo (0.46 g; 3.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante doce horas y después se le agregó cloruro de metileno (100 mL). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (2 x 100 mL) y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9/1) para generar el ejemplo 142 como un polvo blanco.

Rendimiento: 86% (1.16 g; 2.7 mmol).

- 10 R_f = 0.50 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.55 (s, 1H), 7.80 (d ancho, 2H), 7.75 (d ancho, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.45 (ancho, 2H), 4.20 - 4.00 (m ancho, 2H), 3.50 - 3.40 (ancho, 8H), 2.0 (s, 3H).

MS: 456 (M+Na).

- 15 El ejemplo 143 se preparó siguiendo el mismo método general multipasos descrito para el ejemplo 142 utilizando la amina sustituida adecuada -NR¹² R¹³ y el cloruro de carbonilo adecuado en el paso 4. La fórmula molecular y el espectro de masas (M+H) o (M+Na) se presentan para el ejemplo 143 en la tabla 6.

Tabla 6

Ejemplo N°	Fórmula molecular	Pico	Masa
143	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	M+Na	440

Ejemplo 144

1-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-{2-[(tiofen-2-ilmetil)amino]fenilmetanosulfinil}etanona

- 20 Compuesto I en el que Ar es 2-tienilo, X es CH₂NH, q es 1, sustitución en la posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CO-1-(4-acetil)piperazinilo.

- 25 A una solución enfriada del compuesto 19 (0.65 g; 2 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL), se le agregaron 2-tiofeno carboxaldehído (0.29 g; 2.6 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0.57 g; 2.7 mmol) y ácido acético (0.15 mL). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante tres horas y después se le agregó acetato de etilo (100 mL). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (1 x 100 mL) y solución acuosa (1 x 100 mL) y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9/1) para generar el ejemplo 144 como un polvo blanco.

Rendimiento: 71% (0.6 g; 1.4 mmol).

R_f = 0.45 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

- 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.40 (d ancho, 1H), 7.20 - 7.00 (m, 3H), 6.85 - 6.95 (m ancho, 1H), 6.7 - 6.6 (m ancho, 2H), 6.30 (ancho, 1H), 4.50 (d ancho, 1H), 4.30 (d ancho, 1H), 4.20 - 4.00 (m ancho, 3H), 3.55 - 3.45 (ancho, 8H), 2.00 (s, 3H).

MS: 442 (M+Na).

- 35 El ejemplo 145 se preparó siguiendo el mismo método general multipasos descrito para el ejemplo 144 utilizando la amina sustituida adecuada -NR¹² R¹³ y el aldehído adecuado en el paso 4. La fórmula molecular y el espectro de masas (M+H) o (M+Na) se presentan para el ejemplo 145 en la tabla 7.

Tabla 7

Ejemplo N°	Fórmula molecular	Pico	Masa
145	$C_{26}H_{25}N_3O_4S$	M+Na	426

Ejemplo 146

1-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-[2-(3,4- diclorobencilamino)fenilmetanosulfinil]etanona

5 Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es CH_2NH , q es 1, sustitución en posición orto, R^2 y R^3 son H, Y- R^1 es CH_2CO -1-(4-acetil)piperazinilo.

10 A una solución en agitación del compuesto 19 (1 g; 3.1 mmol) en DMF (25 mL) se le agregaron diisopropiletilamina (0.6 mL; 3.4 mmol) y bromuro de 3,4-diclorobencilo (0.74 g; 3.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante doce horas y después se le agregó acetato de etilo (250 mL). La mezcla resultante se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 x 200 mL) y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9/1) para generar el ejemplo 146 como un polvo blanco.

Rendimiento: 51% (0.76 g; 1.6 mmol).

R_f = 0.47 (eluyente: cloruro de metileno/metanol 9:1).

15 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.70 (s ancho, 1H), 7.60 (d ancho, 1H), (m ancho, 1H), 7.4 (d ancho, 1H), 7.10 (m ancho, 2H), 6.6 (t ancho, 1H), 6.5 (d ancho, 1H), 6.3 (m ancho, 1H), 4.4-4.3 (m ancho, 3H), 4.2-4.0 (ancho, 3H), 3.55-3.35 (ancho, 8H), 2.0 (s, 3H).

MS: 504 (M+Na).

20 Los ejemplos 147 a 149 se prepararon siguiendo el mismo método general multipasos descrito para el ejemplo 146 utilizando la amina sustituida adecuada - NR^{12} R^{13} y el haluro de bencilo adecuado en el paso 4. La fórmula molecular y el espectro de masas (M+H) o (M+Na) se presentan para cada ejemplo en la tabla 8.

Tabla 8

Ejemplo N°	Fórmula molecular	Pico	Masa
147	$C_{22}H_{26}FN_3O_3S$	M+Na	454
148	$C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_3S$	M+Na	504
149	$C_{22}H_{26}FN_3O_3S$	M+Na	454

Ejemplo 149a

Compuesto I en el que Ar es 3,4-DiClfenilo, X es CONH, q es 1, sustitución en posición para, R^2 y R^3 son H, Y- R^1 es CH_2CONH_2 .

25 A una solución en agitación del compuesto 19a (0.7 g; 3.3 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se le agregaron piridina (0.53 mL; 6.6 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobenzilo (0.69 g; 3.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante ocho días y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua, acetato de etilo y etanol, y después se secó al vacío para dar el ejemplo 149a como un sólido amarillo.

Rendimiento: 59% (0.75 g; 1.9 mmol).

30 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 10.5 (s, 1H), 8.25 (s ancho, 1H), 7.9 (d ancho, 1H), 7.8 (d ancho, 1H), 7.75 (d ancho, 2H), 7.7 (s ancho, 1H), 7.3 (m ancho, 3H), 4.25 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.45 (d, 1H).

MS: 407 (M+Na).

III- Compuestos preparados de acuerdo con el esquema D.

Los ejemplos 150 a 153 se sintetizaron de acuerdo con el esquema D.

35 A - Preparación del compuesto I

Ejemplo 150

Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es OCH₂, q es 0, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂COOMe.

5 Una mezcla de α,α'-dibromo-o-xileno (7.15 g, 27.1 mmol), glicolato de metilo (2.87 g, 27.1 mmol) y K₂CO₃ (8.25 g, 59 mmol) en DMF (seco, 20 mL) se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó fenol (2.54 g, 27 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó varias veces con EtOAc. El filtrado y los lavados combinados se lavaron sucesivamente con NaOH 0.5 N, agua (dos veces) y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para generar un producto crudo. Se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (eluyente: hexano/acetato de etilo 85/15) para generar el ejemplo 150 como un aceite viscoso.

Rendimiento = 18% (1.48 g; 4.9 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.74-6.81 (una serie de m, 9H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.31 (s, 2H).

MS: m/e 325 (M+Na).

Ejemplo 151

15 Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es OCH₂, q es 0, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂COOH.

Una mezcla del ejemplo 150 (1.48 g; 4.9 mmol), NaOH 1 N (25 mL) y metanol (25 mL) se mantuvo a reflujo durante 4 h (la mezcla se volvió homogénea), se enfrió, se concentró y se diluyó con agua. Después se neutralizó con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró para generar el ejemplo 151 como un aceite viscoso que se usó directamente en el paso siguiente.

Rendimiento = 88% (1.25 g; 4.34 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.82-6.80 (una serie de m, 9H), 5.20 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 (s, 2H).

Ejemplo 152

25 Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es OCH₂, q es 0, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

30 Una mezcla del ejemplo 151 (1.25 g; 4.34 mmol), complejo HOBtNH₃ (1.45 g; 9.53 mmol), TBTU (1.70 g; 5.29 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con agua, ácido cítrico al 2%, agua, NaHCO₃ al 2%, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró para generar un producto crudo. Se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (eluyente: hexano/acetato de etilo 1/4) para generar el ejemplo 152.

Rendimiento = 67% (0.83 g; 2.89 mmol).

35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.74-6.96 (una serie de m, 9H), 6.52 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.14 (s, 2H).

Ejemplo 153

2-(2-fenoximetil-fenilmetanosulfinil)acetamida

Compuesto I en el que Ar es fenilo, X es OCH₂, q es 1, sustitución en posición orto, R² y R³ son H, Y-R¹ es CH₂CONH₂.

40 A una solución del ejemplo 152 (0.82 g; 2.87 mmol) en ácido acético (10 mL) se le agregó peróxido de hidrógeno (50% en agua, 200 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se neutralizó (cuidadosamente) con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (eluyente: diclorometano/MeOH 93/7) para generar el ejemplo 153.

45 Rendimiento = 70% (0.61 g; 2.01 mmol).

p.f.: 153-154 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.71 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-6.93 (una serie de m, 9H), 5.21 (s, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.17(d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.55 (d, 1H).

50 MS: 326 (M + Na).

Datos biológicos

Metodología: Evaluación de la actividad promotora de la vigilia en ratas

La metodología utilizada para evaluar la actividad promotora de la vigilia de los compuestos de prueba se basa en la descrita por Edgar y Seidel, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283:757-769, 1997.

5 Cirugía animal. Se anestesiaron (Nembutal, 45 mg/kg, ip.) ratas Wistar adultas, macho (275-320 g de Charles River Laboratories, Wilmington, MA) y se prepararon quirúrgicamente con implantes para el registro EEG (encefalográfico) crónico y el registro EMG (electromiográfico). Los implantes EEG se fabricaron a partir de componentes disponibles en el comercio (Plastics One, Roanoke, VA). Las señales EEG se registraron desde electrodos roscados de acero inoxidable: 2 frontales (+3.0 mm AP desde el bregma, \pm 2.0 mm ML), y 2 occipital es (-4.0 mm AP desde el bregma, \pm 2.0 mm ML). Se colocaron dos alambres de acero inoxidable recubiertos de teflón bajo los músculos trapecios
10 nucales para el registro EMG. Todos los conductores de los electrodos se insertaron en un pedestal conector y el pedestal se sujetó al cráneo mediante aplicación de acrílico dental. Se les administró antibiótico luego de la cirugía y se les aplicó crema antibiótica a los bordes de la herida para evitar una infección. Pasó al menos una semana entre la cirugía y el registro.

15 Ambiente de registro. Luego de la cirugía, las ratas fueron alojadas de a dos en una habitación aislada. Dispusieron de alimento y agua a voluntad, la temperatura ambiente fue de 21 °C y la humedad del 55%. Al menos 24 h antes del registro, se las colocó en contenedores de Nalgene (31 x 31 x 31 cm) con una rejilla de alambre en la parte superior, y se prohibió la entrada a la habitación durante el día de registro excepto para la administración de la dosis. Los contenedores fueron colocados en un anaquel con dos estantes, 4 recipientes por estante. Se estableció un ciclo de 24 h de luz/oscuridad con luces fluorescentes en la parte superior de la habitación (se encendían a las 7 AM, se apagaban a las 7 PM). Los niveles de luz dentro de los contenedores fueron 38 y 25 lux para los estantes superior e inferior, respectivamente. Para enmascarar los sonidos del ambiente hubo un ruido de fondo uniforme (68 db dentro de los contenedores) presente en la habitación.

25 Obtención de datos Las señales EEG y EMG fueron conducidas a través de cables a un conmutador (Plastics One) y después a pre amplificadores (modelo 1700, A-M Systems, Carlsborg, WA). Las señales EEG y EMG se amplificaron (10 K y 1 K respectivamente) y se filtraron por paso banda entre 0.3 y 500 Hz para EEG y entre 10 y 500 Hz para EMG. Estas señales se digitalizaron a razón de 128 muestras por segundo usando un programa informático para investigación del sueño ICELUS (M. Opp, U. Texas; véase Opp, *Physiology and Behavior* 63:67-74, 1998, e Imeri, Mancia, y Opp, *Neuroscience* 92:745-749, 1999, corriendo en un programa informático Labview 5.1 y en un equipo de obtención de datos (PCI-MIO-16E-4; National Instruments, Austin, TX). El día de la dosificación, se registraron los datos durante 6 a 10 horas comenzando a las 11 AM.

30 Administración del fármaco y diseño del estudio. Los compuestos se evaluaron en grupos que tenían entre 4 y 8 ratas en una o dos sesiones de pruebas diferentes. Cada animal se evaluó con un compuesto diferente o vehículo por hasta 10 semanas con al menos siete días entre pruebas sucesivas.

35 En todos los experimentos se incluyó un grupo que recibió vehículo, y cada animal recibió vehículo cada 4 pruebas. Los compuestos de prueba se suspendieron en metilcelulosa al 0.25% estéril (pH = 6.2; Upjohn Co., Kalamazoo, MI) a una concentración de 30 mg/mL. Aunque los compuestos se pueden administrar a dosis superiores a 100 mg/kg y se espera que sean activos bajo los criterios de selección del análisis de datos, a menos que se indique algo diferente, los compuestos se administraron en una única dosis de 100 mg/kg. La dosis se administró al mediodía, mientras las ratas estaban predominantemente dormidas. Cada rata fue retirada de su contenedor, recibió una
40 inyección intraperitoneal en un volumen de 5 mL/kg y luego fue nuevamente colocada en el mismo. La dosificación requirió aproximadamente 30 s por rata.

45 Calificación de sueño/vigilia. La actividad durante el sueño y la vigilia se determinó manualmente usando el programa informático ICELUS. Este programa despliega los datos EEG y EMG en bloques de 6 s junto con el espectro de frecuencia EEG. El estado de alerta se calificó como despierto, el sueño de movimiento ocular rápido (REM, por sus siglas en inglés), o el sueño de onda lenta o no REM (NREM) de acuerdo con el análisis visual de las características de frecuencia y amplitud EEG y actividad EMG (Opp y Krueger, 1994; Van Gelder, *et al*, 1991; Edgar, *et al*, 1991, 1997; Seidel, *et al*, 1995). Esencialmente, la actividad en la vigilia consiste en una actividad EEG de baja amplitud con una potencia relativamente menor en la frecuencia de banda entre 0.5-6 Hz, acompañada de un nivel
50 de actividad EMG moderado a alto. En un estado particular de vigilia ("vigilia theta"), la potencia EEG puede estar relativamente enfocada en el rango 6-9 Hz (theta), pero siempre está presente una actividad EMG significativa. El sueño NREM se caracteriza por una actividad EEG de amplitud relativamente alta con una potencia relativamente mayor en la frecuencia de banda baja 0.5-6 Hz, acompañada por poca o ninguna actividad EMG. El sueño REM se caracteriza por una amplitud EEG moderada y constante enfocada en el rango theta (6-9 Hz), similar a la alerta
55 theta, pero sin actividad EMG.

Análisis de los datos y estadística. Se usaron dos medidas básicas de resultados para averiguar si un compuesto tenía actividad potenciadora de la vigilia. La primera fue el porcentaje de tiempo despierto por cada período de 30 minutos luego de la dosificación La segunda fue el tiempo total despierto en las primeras 3 h luego de la dosificación (AUC 3 h; máximo 180 min). A los efectos de averiguar la actividad de un compuesto de prueba, los valores de actividad en vigilia se compararon con los valores correspondientes al vehículo. Los valores del vehículo fueron de dos tipos. El primer tipo fue el correspondiente al vehículo dentro del experimento, es decir, un valor para el grupo

que recibió el vehículo concurrentemente con el compuesto de prueba. Un segundo valor "referencia" del vehículo consistió en el valor medio de AUC 3 h calculado a partir de 234 animales en 59 experimentos diferentes llevados a cabo durante el mismo período que las evaluaciones de los compuestos de prueba (media \pm DE = 69.22 \pm 20.12; 95% límites de confianza = 66.63 - 71.81). Se realizaron pruebas de la t bilaterales para datos independientes sobre los valores de tiempo de vigilia para el fármaco frente a animales tratados con vehículo, y los compuestos con $p \leq 0.05$ se consideraron significativamente promotores de la vigilia. Un compuesto de prueba se consideró "activo" cuando cumplió uno de los tres criterios siguientes.

- (i) El valor AUC 3 h para el compuesto de prueba fue significativamente mayor ($p \leq 0.05$) que el valor medio de vigilia para el grupo que recibió vehículo de referencia (N = 234).
- (ii) El valor AUC 3 h para el compuesto de prueba fue significativamente mayor ($p \leq 0.05$) que el correspondiente valor para el grupo que recibió vehículo dentro del mismo experimento.
- (iii) Uno o más de los valores de media hora de vigilia entre 0.5 y 2 h después de la dosificación fueron significativamente mayores ($p \leq 0.05$) en el grupo del compuesto de prueba que en el correspondiente grupo que recibió vehículo dentro del mismo experimento.

15 Resultados:

Los compuestos de la invención o bien demostraron o se espera que demuestren actividad promotora de la vigilia.

Como ejemplo, el valor AUC de 3 horas (media \pm eem) para el grupo de vehículo de referencia y para los compuestos de prueba se informa en la tabla 9 para los ejemplos 22, 40 y 113. Estos compuestos de prueba se administraron por vía i.p. a una dosis de 100 mg/kg y la evolución temporal del porcentaje de tiempo despierta como función del tiempo se estimó entre 1 h antes y 5 horas después de la dosificación.

Tabla 9: Valores medios de AUC_{0-3h} (\pm eem) para el grupo de vehículo de referencia y para los compuestos de prueba

	Vehículo		Compuesto de prueba		P
	Media	eem	Media	eem	
Ejemplo 22	67.1	5.3	162.7	6.5	0.000
Ejemplo 40	66.9	5.5	118.9	10.6	0.001
Ejemplo 113	63.5	9.1	99.0	10.4	0.022

AUC_{0-3h} (% de tiempo despierto x h) - n = 8 Ratas por compuesto de prueba y 8 ratas por grupos de control.

En comparación con los grupos de control, los compuestos de los ejemplos 22, 40 y 113 produjeron un estado de vigilia significativamente mayor que el observado en los animales tratados con vehículo ($p < 0.05$).

Referencias

- Touret, *et al.*, *Neuroscience Letters*, 189:43-46, 1995.
- Van Gelder, R.N. *et al.*, *Sleep* 14:48-55, 1991.
- Edgar, D.M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282:420-429, 1997.
- Edgar and Seidel, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283:757-69, 1997.
- Hemant *et al.*, *Psychopharmacology*, 103:28-32, 1991.
- Lin *et al.*, *Brain Research*, 591:319-326, 1992.
- Opp and Krueger, *American Journal of Physiology* 266:R688-95, 1994
- Panckeri *et al.*, *Sleep*, 19(8): 626-631, 1996.
- Seidel, W.F., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275:263-273, 1995.
- Shelton *et al.*, *Sleep*. 18(10):817-826, 1995.
- Welsh, D.K., *et al.*, *Physiol. Behav.* 35:533-538, 1985.

Utilidad

La presente invención proporciona un método para tratar enfermedades y afecciones en un sujeto que lo necesita que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Por

ejemplo, los compuestos de la presente invención se usan en el tratamiento de enfermedades, que incluyen el tratamiento de la somnolencia, la promoción del estado de vigilia, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la isquemia cerebral, el accidente cerebrovascular, las apneas del sueño, los trastornos alimenticios, la estimulación del apetito y el aumento de peso, el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad ("TDAH"), el mejoramiento de la función en trastornos asociados con hipofuncionalidad de la corteza cerebral, incluidos, pero no exclusivamente, depresión, esquizofrenia, fatiga, en particular fatiga asociada a enfermedad neurológica, como esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, y mejoramiento de la disfunción cognitiva.

Dosis y formulación

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con fines terapéuticos por cualquier medio que dé como resultado el contacto del principio activo con el sitio de acción de dicho principio en un sujeto. Los compuestos se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para usar conjuntamente con otros productos farmacéuticos, como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos, como, por ejemplo, analgésicos, o en combinación con antidepresivos, incluidos, pero no exclusivamente, antidepresivos tricíclicos ("ATC"), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("ISRS"), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina ("IRSN"), inhibidores de la recaptación de dopamina ("IRD"), inhibidores de la recaptación de noradrenalina ("IRN"), inhibidores de la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina ("IRDSN") e inhibidores de la monoamino oxidasa ("IMAO) que incluyen los inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa tipo A (IRMAO). Los compuestos de la presente invención se administran preferentemente en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades y los trastornos descritos en este documento.

Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por el médico tratante, como experto en el área, mediante el uso de técnicas convencionales. La dosis eficaz variará dependiendo de una serie de factores que incluyen la farmacodinamia de principio activo, el tipo de enfermedad o trastorno y su grado de evolución, la edad, el peso y la salud del paciente particular, la formulación del principio activo y su modo y frecuencia de administración, y el efecto deseado con una minimización de los efectos colaterales. Típicamente, los compuestos se administran a los menores niveles de dosificación, con un aumento gradual hasta que se logra el efecto deseado.

Los rangos de dosis típicos son entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con una dosis preferida entre aproximadamente 0.01 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria típica para humanos adultos puede variar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 mg del principio activo, particularmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 400 mg, e incluye dosis de 25, 50, 85, 100, 150, 170, 200, 250, 255, 340, 400, 425, 500, 600, 700, 750, 800 y 900 mg, y las dosis equivalentes para niños.

Los compuestos se pueden administrar en una o más formas farmacéuticas y se pueden administrar en una única dosis diaria o en dos, tres o cuatro dosis por día. La dosis unitaria varía entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 mg, particularmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 400 mg, e incluye dosis unitarias de 25, 50, 85, 100, 150, 170, 200, 250, 255, 340, 400, 425, 500, 600, 700, 750, 800 y 900 mg, y las dosis unitarias equivalentes para niños. En particular, las dosis unitarias varían entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 mg administradas una a cuatro veces al día, preferentemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg, dos veces al día. En un método alternativo para describir una dosis eficaz, una dosis unitaria oral es aquella que es necesaria para lograr una concentración sérica de aproximadamente 0.05 a 20 µg/ml en un sujeto, y preferentemente 1 a 20 µg/ml.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas mediante mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El principio activo puede estar presente en aproximadamente 0.5-95% en peso de la composición. Los excipientes se seleccionan basándose en la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar, según se describe por ejemplo en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2000.

Las composiciones se pueden preparar para administración por vía oral, que incluye comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y análogos; por vía parenteral, que incluye intravenosa, intramuscular y subcutánea; por vía tópica o transdérmica, que incluye parches, cremas, ungüentos, lociones, pastas, geles, soluciones, suspensiones, aerosoles, polvos y análogos; vía transmucosa que incluye nasal, rectal, vaginal, sublingual y bucal; o por vía oftálmica o mediante inhalación. Preferentemente las composiciones se preparan para administración oral, particularmente en forma de comprimidos, cápsulas o jarabes; administración parenteral, particularmente en forma de soluciones suspensiones o emulsiones líquidas; administración intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles; o para uso tópico, como parches, cremas, ungüentos y lociones.

Para la administración oral, los comprimidos, las píldoras, los polvos, las cápsulas, los trociscos y análogos pueden contener uno o más de los siguientes: diluyentes o rellenos como almidón o celulosa; aglutinantes como celulosa microcristalina, gelatinas o polivinilpirrolidona; desintegrantes como almidón o derivados de la celulosa; lubricantes como talco o estearato de magnesio; deslizantes como dióxido de silicio coloidal; edulcorantes como sacarosa o sacarina; y saborizantes como saborizante de menta o cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los ingredientes anteriores y pueden incluso contener un portador líquido o semisólido, como un polietilenglicol. Las formas farmacéuticas sólidas orales pueden tener recubrimientos de azúcar, laca o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixir es, etc. o se pueden presentar como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado

antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales como surfactantes, agentes de suspensión, emulsionantes, diluyentes, edulcorantes y saborizantes, colorantes y conservantes.

5 Las composiciones también se pueden administrar parenteralmente. Las formas farmacéuticas aceptables para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas estériles. Los portadores acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios amortiguados y análogos.. Los solventes no acuosos incluyen alcoholes y glicoles, como etanol, y polietilenglicoles; aceites como aceites vegetales; ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, y análogos. Se pueden agregar otros componentes inclusive surfactantes; como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, como cloruro de sodio; rellenos líquidos y nutrientes; rellenos electrolíticos; agentes que controlan la liberación de los compuestos activos, como monoestearato de aluminio, y diversos copolímeros; antibacterianos, como clorobutanol o fenol; tampones; agentes de suspensión; espesantes; y análogos. Las preparaciones parenterales se pueden acondicionar en ampollas, jeringas desechables o viales multidosis. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para los principios activos incluyen las partículas de copolímero etileno-acetato de vinilo, las bombas osmóticas, los sistemas de infusión implantables y los liposomas.

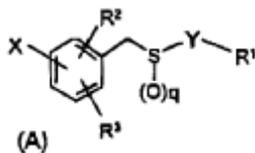
15 Otros modos de administración posibles incluyen formulaciones para inhalación, las cuales incluyen dichos medios como polvo seco, aerosol o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contengan, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para administrar en forma de gotas nasales o como un gel para aplicar intranasalmente. Las formulaciones para uso tópico están en forma de ungüento, crema o gel. Típicamente estas formas incluyen un portador, como petrolato, lanolina, alcohol estearílico, polietilenglicoles, o sus combinaciones, y o bien un emulsionante, como lauril sulfato de sodio, o un gelificante, como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos, como en un sistema de reservorio o microreservorio, un sistema controlado por difusión en adhesivo o un sistema de matriz de tipo dispersión. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, grajeas o pastillas y pueden incluir también una base saborizada como sacarosa o acacia, y otros excipientes como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferentemente como supositorios monodosis, con un portador a base de un sólido, como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato.

25 Las composiciones de la presente invención se pueden formular para controlar y/o retardar la liberación del principio o principios activos. Dichas composiciones de liberación controlada, retardada, sostenida o prolongada son bien conocidas en el área y pueden incluir, por ejemplo, productos de difusión de reservorio o matriz así como sistemas de disolución. Algunas composiciones pueden utilizar, por ejemplo polímero láctido, copolímero láctido/glicólido o copolímeros polioxietileno-polioxipropileno, biocompatibles y biodegradables como excipientes.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (A):



5 donde:

Ar se selecciona independientemente entre C₆-C₁₀ arilo y un heteroarilo de 5 a 10 miembros

donde:

C₆-C₁₀ arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, (R²²)₂CO, C(R²²)₂NR²¹, NR²¹C(R²²)₂, C(=O)N(R²¹), NR²¹C(=O), S(O)₂NR²², NR²²S(O)₂, C(R²²)₂C(R²²)₂, CR²¹=CR²¹ o C≡C;

15 Y es C₁-C₆ alqueno; o

(C₁-C₄ alqueno)_m-Z-(C₁-C₄ alqueno)_n;

donde dichos grupos alqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

Z es O, NR^{10A}, S(O)_y, CR²¹=CR²¹, C≡C, C₆-C₁₀ arileno, heteroarileno de 5-10 miembros, C₃-C₆ cicloalqueno, o heterocicloalqueno de 3-6 miembros; donde dichos grupos arileno, heteroarileno, cicloalqueno y heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹ se selecciona entre NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)R¹⁴, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, OC(=O)R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=NR¹¹)NR¹²R¹³, OC(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(O)₂R¹¹, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³ y NR²¹S(=O)₂NR¹²R¹³;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

R¹⁰ y R^{10A} se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, C(=O)R¹⁴ y S(O)_yR¹⁴; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₃-C₇ alquilo y C₆-C₁₀ arilo; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹² y R¹³ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

donde dichos grupos alquilo, arilo y anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹⁴ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo y arilalquilo; donde dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R²⁰ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres OH, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

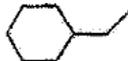
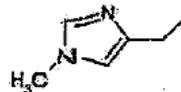
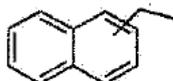
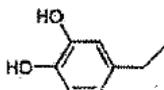
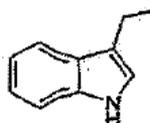
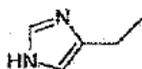
R²¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo;

R²² cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₆-C₁₀ arilo;

R²³ y R²⁴ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₁-C₆ arilo, o R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

5 R²⁵ cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido de fórmula -(C=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), donde la cadena lateral se selecciona entre:

	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ OH
	CH ₂ SH	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ NH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂
10	CH ₂ COOH	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ CONH ₂
	CH ₂ CH ₂ CONH ₂	CH ₂ CH ₃	CHCH ₂ CH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CHSH	CH ₂ CH ₂ OH
	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(CH ₂) ₃ NH ₂	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂
	(CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂	(CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂	CH ₂ C(=O)NHCH ₂ COOH



- 15 m es 0 o 1;
n es 0 o 1;
q es 1;
y es 0, 1 o 2;
- 20 Ar-X está en posición orto o para respecto a -(CH₂)-S(O)_q-Y-R¹;
excepto en los compuestos donde:
Y es C₂ alquileno sustituido con uno a tres C₁-C₆ alquilo y/o NR²³R²⁴ y/o NR²¹CO₂R²²; y
R¹ is C(=O)NR¹²R¹³;
- 25 y sus formas estereoisoméricas, las mezclas de sus formas estereoisoméricas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

Y es C₁-C₆ alquileno;

(C₁-C₄ alquileno)_m-Z¹-(C₁-C₄ alquileno)_n;

30 C₁-C₄ alquileno-Z²-C₁-C₄ alquileno;

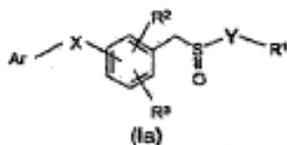
donde dichos grupos alquileno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

Z¹ es CR²¹=CR²¹, C≡C, C₆-C₁₀ arileno, heteroarileno de 5-10 miembros,

C₃-C₆ cicloalquileo, o heterocicloalquileo de 3-6 miembros; donde dichos grupos arileno, heteroarileno, cicloalquileo y heterocicloalquileo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

Z² es O-NR^{10A} o S(O)_y.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona entre
- 5 NR¹²R¹³; NR²¹C(=O)R¹⁴; C(=O)NR¹²R¹³; C(=NR¹¹)NR¹²R¹³ y NR²¹C(=O)NR¹²R¹³.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R¹ es C(=O)NR¹²R¹³.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente
- 10 sustituido con un grupo R²⁰.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, OC(=O)R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, OC(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(O)₂R¹¹ y NR²¹S(O)₂NR¹²R¹³.
8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es O, S(O)_y o N(R¹⁰).
- 15 9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es OC(R²²)₂, C(R²²)₂O, C(R²²)₂NR²¹, NR²¹C(R²²)₂, C(=O)N(R²¹), NR²¹C(=O), S(O)₂NR²², NR²²S(O)₂ o C(R²²)₂C(R²²)₂.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que X es OC(R²²)₂, C(R²²)₂NR²¹, C(=O)N(R²¹) o S(O)₂NR²².
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Y es C₁-C₆ alquileo.
- 20 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Y es CH₂.
13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que Y es (C₁-C₄ alquileo)_m-Z¹-(C₁-C₄ alquileo)_n.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Z¹ es C₆-C₁₀ arileno o C₃-C₆ cicloalquileo.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que Z¹ es fenileno.
- 25 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Z¹ es heteroarileno de 5-10 miembros o heterocicloalquileo de 3-6 miembros.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Z¹ es CR²¹=CR²¹ o C≡C.
18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que Y es C₁-C₄ alquileo-Z²-C₁-C₄ alquileo.
- 30 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que Z² es O.
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, con la estructura:



(Ia)

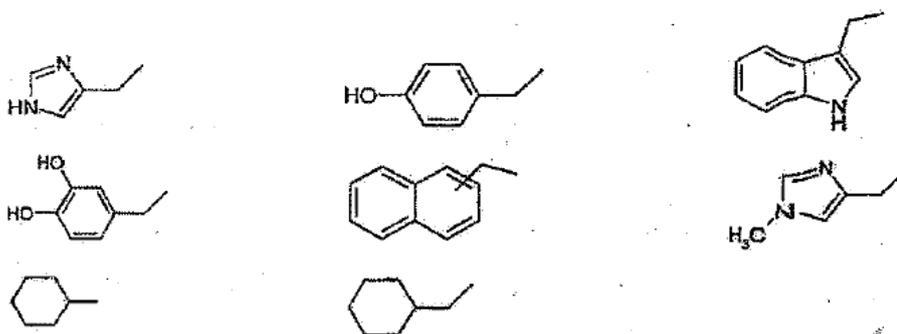
donde:

Ar se selecciona independientemente entre C₆-C₁₀ arilo y un heteroarilo de 5 a 10 miembros donde:

- 35 C₆-C₁₀ arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, C₁-C₆ alquilo, fenilo, arilalquilo y C(=O)R²²;
- X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, C(R²²)₂O, C(R²²)₂NR²¹, NR²¹C(R²²)₂, C(=O)N(R²¹), NR²¹C(=O), S(O)₂NR²², NR²²S(O)₂;
- Y es C₁-C₆ alquileo;
- 40 C₁-C₄ alquileo-Z¹-(C₁-C₄ alquileo)_n; o
- C₁-C₄ alquileo-Z²-C₁-C₄ alquileo;

donde dichos grupos alquileo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

- Z¹ es CR²¹=CR²¹, C≡C, C₆-C₁₀ arileno, heteroarileno de 5-10 miembros, C₃-C₆ cicloalquileo, o heterocicloalquileo de 3-6 miembros;
- Z² es O, NR^{10A} o S(O)_y;
- 5 R¹ se selecciona entre NR²¹C(=O)R¹⁴, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, OC(=O)R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=NR¹¹)NR¹²R¹³, OC(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(O)₂R¹¹, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³ y NR²¹S(O)₂NR¹²R¹³;
- R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²²;
- 10 R¹⁰ y R^{10A} se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, C(=O)R¹⁴ y S(O)_yR¹⁴; donde dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- R¹¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H o C₃-C₇ alquilo; donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R²⁰;
- R¹² y R¹³ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;
- 15 donde dicho grupo alquilo y anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- R¹⁴ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo y arilalquilo; donde dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- R²⁰ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, fenilo, bencilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;
- 20 R²¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo.
- R²² cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₆-C₁₀ arilo;
- R²³ y R²⁴ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo, o R²³ y R²⁴ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;
- 25 R²⁵ cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido de fórmula -(C=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), donde la cadena lateral se selecciona entre:
- | | | |
|---|--|---|
| H | CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ |
| CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | CH ₂ OH |
| CH ₂ SH | CH(OH)CH ₃ | CH ₂ CH ₂ SCH ₃ |
| 30 CH ₂ C ₆ H ₅ | (CH ₂) ₄ NH ₂ | (CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂ |
| CH ₂ COOH | CH ₂ CH ₂ COOH | CH ₂ CONH ₂ |
| CH ₂ CH ₂ CONH ₂ | CH ₂ CH ₃ | CHCH ₂ CH ₃ |
| CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CHSH | CH ₂ CH ₂ OH |
| CH ₂ CH ₂ SCH ₃ | (CH ₂) ₃ NH ₂ | (CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂ |
| 35 (CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂ | (CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂ | CH ₂ C(=O)NHCH ₂ COOH |



n es 0 o 1;

y es 0, 1 o 2;

- 5 y sus formas estereoisoméricas, las mezclas de sus formas estereoisoméricas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 donde:

Y es C₁-C₆ alquileo, C₁-C₄ alquileo-Z¹-C₁-C₄ alquileo, o C₁-C₄ alquileo-Z²-C₁-C₄ alquileo, donde dichos grupos alquileo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos C₁-C₆ alquilo;

10 Z¹ es CR²¹=CR²¹, C≡C o fenilo;

Z² es O, NR^{10A} o S(O)_y;

X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, C(R²²)₂O, C(R²²)₂NR²¹, NR²¹C(R²²)₂, C(=O)N(R²¹), NR²¹C(=O), S(O)₂NR²², NR²²S(O)₂; y

R¹ se selecciona entre NR²¹C(=O)R¹⁴, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, OC(=O)R¹¹ y C(=O)NR¹²R¹³.

15 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que R¹ es C(=O)NR¹²R¹³.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que X es O, S(O)_y o NH.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que X es OCH₂, CH₂O, CH₂NH, NHCH₂, C(=O)NH, NHC(=O), S(O)₂NH o NHS(O)₂.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que X es NH, O-CH₂, CH₂NH, C(=O)NH o S(O)₂-NH.

20 26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo o C(=O)R²².

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, en el que Y es C₁-C₆ alquileo.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 en el que Y es CH₂.

25 29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26 en el que Y es (C₁-C₄ alquileo)_n-Z₁-C₁-C₄ alquileo y Z₁ es fenilo, un heteroarileno de 5 o 6 miembros, CR²¹=CR²¹ o C≡C.

30. Un compuesto de fórmula (A) seleccionado de acuerdo con la tabla siguiente, en el que:

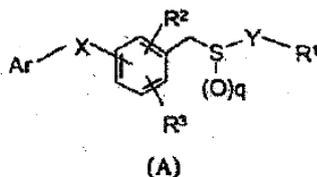


Tabla 1:

Ej n°	Ar	X	Posición *	R ²	R ³	q	Y-R ¹
13	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinil -N-Boc
14	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
19	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
16	4-ClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
23	4-ClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
24	4-ClPh	SO	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
29	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> -pirrolidinilo
31	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -pirrolidinilo
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
32	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CONMe ₂
33	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CONMe ₂
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CONHCHMe ₂
34	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
35	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
36	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
37	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
38	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
39	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
11	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
22	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
27	3,4-DiClPh	O	para	H	H	2	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
30	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ COOH
15	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
20	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo

40	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
41	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
42	4-OCH ₃ Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-ClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
43	2-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	4-OHPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
44	4-OHPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-ClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
45	2-ClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-ClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
46	2-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-ClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
47	2-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
48	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
95	4-FPh	O	para	H	H	2	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
96	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ COOH
	4-FPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
49	4-FPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
50	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	4-FPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
51	4-FPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-Naftilo	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
52	2-Naftilo	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-Naftilo	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
53	2-Naftilo	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-Naftilo	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
54	2-Naftilo	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-BiPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
55	2-BiPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2-BiPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
56	2-BiPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2ClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-

							piperazinilo
57	2-ClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-Naftilo	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
58	2-Naftilo	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-BiPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
59	2-BiPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2-BiPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
60	2-BiPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-ClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
61	4-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-metil)-piperazinilo
62	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-metil)-piperazinilo
	3,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
63	3,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-HH piperazinilo
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-hidroxietyl)-piperazinilo
64	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxietyl)-piperazinilo
	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-hidroxietyl)-piperazinilo
65	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxietyl)-piperazinilo
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-metil)-piperazinilo
66	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-metil)-piperazinilo
	4-ClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
67	4-ClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	4-FPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo

68	4-FPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
69	4-OCH ₃ Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
	4-ClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
70	4-ClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
71	4-ClPh	SO	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
72	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- etilcarboxilato)- piperazinilo
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
97	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> - pirrolidinilo
98	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO- <i>N</i> - pirrolidinilo
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONMe ₂
99	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONMe ₂
	Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CONMe ₂
100	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONMe ₂
	Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> - pirrolidinilo
101	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO- <i>N</i> - pirrolidinilo
	Ph	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
102	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONHCH ₂ CN
103	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONHCHMe ₂
104	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONHCMe ₃
105	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONHCMe ₃
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4- hidroxi)-piperidinilo
106	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4- hidroxi)-piperidinilo

12	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
21	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
	Ph	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
107	Ph	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
108	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
	Ph	O	meta	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
109	Ph	O	meta	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
110	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
111	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
112	Ph	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
113	4-ClPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
114	3,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
115	2-Naftilo	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
116	4-ClPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
117	3,4-DiFPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
118	2,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
119	3,4,5-TriOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
120	3,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
121	2,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
122	3,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
123	4-FPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
124	3,4-DiClPh	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
125	2,4-DiOCH ₃ Ph	CONH	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
126	4-FPh	CONH	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
127	3,4-DiClPh	CONH	meta	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	4-ClPh	S	orto	H	H	0	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
73	4-ClPh	S	orto	H	H	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
	2,3-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
74	2,3-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo

	2,5-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
75	2,5-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,5-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
76	2,5-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,3-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
77	2,3-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
78	2,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
79	2,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,4-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
80	2,4-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
81	2,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	3,5-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
82	3,5-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	3,5-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
83	3,5-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	3,5-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
84	3,5-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	3,5-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
85	3,5-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,5-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
86	2,5-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	3,4-DiClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
87	3,4-DiClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,5-DiClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
88	2,5-DiClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	3,4-DiClPh	S	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
89	3,4-DiClPh	S	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,3-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
90	2,3-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,6-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo

91	2,6-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
	2,6-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
92	2,6-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
	2,3-DiClPh	O	para	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
93	2,3-DiClPh	O	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
94	2,3-DiClPh	O	para	H	H	2	CH ₂ CONH ₂
135	Ph	NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
136	Ph	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
134	4-OCH ₃ Ph	NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
131	4-FPh	SO ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
137	4-OCH ₃ Ph	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
138	4-FPh	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
139	4-ClPh	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
140	4-FPh	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
128	3,4-DiClPh	CONH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
129	4-FPh	CONH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
141	3,4-DiClPh	NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
132	4-ClPh	SO ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
147	4-FPh	CH ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
133	3,4-DiClPh	SO ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
148	3,4-DiClPh	CH ₂ NH	para	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
149	4-FPh	CH ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
146	3,4-DiClPh	CH ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
130	3,4-DiClPh	SO ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
145	2-Furilo	CH ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
144	2-Tienilo	CH ₂ NH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
142	2-Tienilo	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
143	2-Furilo	CONH	orto	H	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-

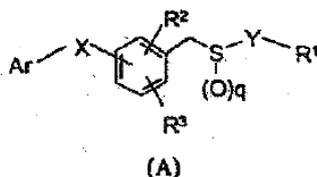
							piperazinilo
152	Ph	OCH ₂	orto	H	H	0	CH ₂ CONH ₂
153	Ph	OCH ₂	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
17	4-ClPh	O	para	2'-Cl	H	0	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
18	4-ClPh	O	para	2'-Cl	H	0	CH ₂ CONH ₂
25	4-ClPh	O	para	2'-Cl	H	1	CH ₂ CO-1-(4-acetil)-piperazinilo
26	4-ClPh	O	para	2'-Cl	H	1	CH ₂ CONH ₂
149a	3,4-DiClPh	CONH	para	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
109a	4-ClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
109b	3-Cl-4-FPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
109c	4-Cl-3-FPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONH ₂
109d	3-Cl-4-FPh	O	orto	H	H	2	CH ₂ CONH ₂
10a	4-ClPh	O	orto	4'-Cl	H	0	CH ₂ COOH
18a	4-ClPh	O	orto	4'-Cl	H	0	CH ₂ CONH ₂
27a	4-ClPh	O	orto	4'-Cl	H	1	CH ₂ CONH ₂
27b	4-ClPh	O	orto	4'-Cl	H	2	CH ₂ CONH ₂
109e	3,4-DiFPh	O	orto	4'-Cl	H	1	CH ₂ CONH ₂
109f	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	2	CH ₂ CONH ₂
30a	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ COOH
30d	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ COOMentilo (1R,2S,5R)
30e	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1 (-)	CH ₂ COOH
30f	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1 (+)	CH ₂ COOH
20a	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1 (-)	CH ₂ CONH ₂
20b	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1 (+)	CH ₂ CONH ₂
30b	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	2	CH ₂ COOH
112a	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CONHCH ₃
112b	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂
30f	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	0	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
30g	3,4-DiClPh	O	orto	H	H	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂

Ph = fenilo, ClPh = clorofenilo, DiClPh = diclorofenilo, FPh = fluorofenilo.

*Posición: la posición se refiere a la posición de la cadena lateral Ar-X en comparación con el grupo -CH₂-S(O)_q-R¹ en el anillo bencilo central.

Orto es la posición 2', meta es la posición 3' y para es la posición 4'.

31. Un compuesto de fórmula (A)



donde:

Ar se selecciona independientemente entre C₆-C₁₀ arilo y un heteroarilo de 5 a 10 miembros

5 donde:

C₆-C₁₀ arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

10

X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, (R²²)₂CO, C(R²²)₂NR²¹, NR²¹C(R²²)₂, C(=O)N(R²¹), NR²¹C(=O), S(O)₂NR²², NR²²S(O)₂, C(R²²)₂C(R²²)₂, CR²¹=CR²¹ o C≡C;

Y es C₁-C₆ alqueno; o

(C₁-C₄ alqueno)_m-Z-(C₁-C₄ alqueno)_n;

15

donde dichos grupos alqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

Z es O, NR^{10A}, S(O)_y, CR²¹=CR²¹, C≡C, C₆-C₁₀ arileno, heteroarileno de 5-10 miembros, C₃-C₆ cicloalqueno, o heterocicloalqueno de 3-6 miembros; donde dichos grupos arileno, heteroarileno, cicloalqueno y heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

20

R¹ se selecciona entre NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)R¹⁴, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, OC(=O)R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=NR¹¹)NR¹²R¹³, OC(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(O)₂R¹¹, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³ y NR²¹S(O)₂NR¹²R¹³;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

25

R¹⁰ y R^{10A} se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, C(=O)R¹⁴ y S(O)_yR¹⁴; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₃-C₇ alquilo y C₆-C₁₀ arilo; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

30

R¹² y R¹³ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

donde dichos grupos alquilo, arilo y anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹⁴ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo y arilalquilo; donde dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

35

R²⁰ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres OH, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

40

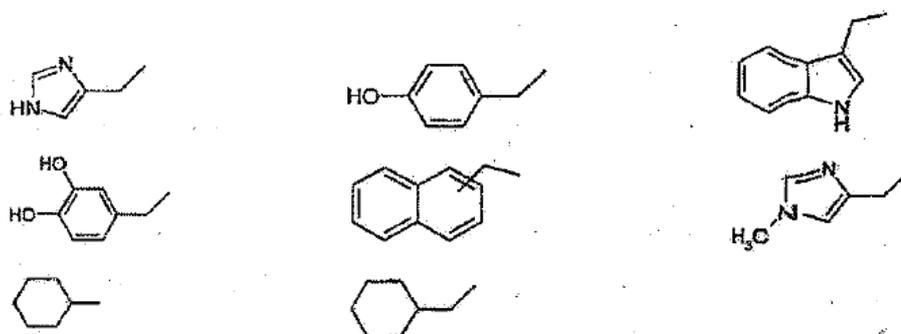
R²¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo;

R²² cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₆-C₁₀ arilo;

R²³ y R²⁴ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₁-C₆ arilo, o R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁵ cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido de fórmula $-(C=O)CH(NH_2)$ - (cadena lateral), donde la cadena lateral se selecciona entre:

	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ OH
5	CH ₂ SH	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ NH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂
	CH ₂ COOH	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ CONH ₂
	CH ₂ CH ₂ CONH ₂	CH ₂ CH ₃	CHCH ₂ CH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CHSH	CH ₂ CH ₂ OH
10	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(CH ₂) ₃ NH ₂	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂
	(CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂	(CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂	CH ₂ C(=O)NHCH ₂ COOH



m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

15 q es 1;

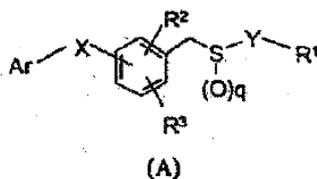
y es 0, 1 o 2;

Ar-X está en posición orto o para respecto a $-(CH_2)-S(O)_q-Y-R^1$;

20 sus formas estereoisoméricas, las mezclas de sus formas estereoisoméricas o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionado del grupo que consiste en somnolencia asociada a narcolepsia, apnea obstructiva del sueño o trastorno por cambio de turno en el trabajo; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; trastorno por déficit de atención; trastorno por déficit de atención con hiperactividad ; de presión y fatiga.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 en el que la enfermedad o trastorno es somnolencia asociada a narcolepsia.

25 33. Un compuesto de fórmula (A)

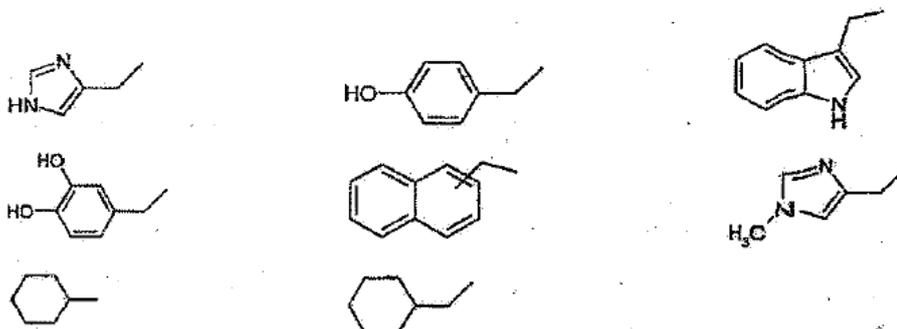


donde:

Ar se selecciona independientemente entre C₆-C₁₀ arilo y un heteroarilo de 5 a 10 miembros

donde:

- 5 C₆-C₁₀ arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;
- X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, (R²²)₂CO, C(R²²)₂NR²¹, NR²¹C(R²²)₂, C(=O)N(R²¹), NR²¹C(=O), S(O)₂NR²², NR²²S(O)₂, C(R²²)₂C(R²²)₂, CR²¹=CR²¹ o C≡C;
- Y es C₁-C₆ alqueno; o
(C₁-C₄ alqueno)_m-Z-(C₁-C₄ alqueno)_n;
- 10 donde dichos grupos alqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- Z es O, NR^{10A}, S(O)_y, CR²¹=CR²¹, C≡C, C₆-C₁₀ arileno, heteroarileno de 5-10 miembros, C₃-C₆ cicloalqueno, o heterocicloalqueno de 3-6 miembros; donde dichos grupos arileno, heteroarileno, cicloalqueno y heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- 15 R¹ se selecciona entre NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)R¹⁴, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, OC(=O)R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=NR¹¹)NR¹²R¹³, OC(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(O)₂R¹¹, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³ y NR²¹S(O)₂NR¹²R¹³;
- R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;
- 20 R¹⁰ y R^{10A} se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, C(=O)R¹⁴ y S(O)_yR¹⁴; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- R¹¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₃-C₇ alquilo y C₆-C₁₀ arilo; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- 25 R¹² y R¹³ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;
- donde dichos grupos alquilo, arilo y anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- R¹⁴ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo y arilalquilo; donde dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- 30 R²⁰ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres OH, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;
- 35 R²¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo;
- R²² cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₆-C₁₀ arilo;
- R²³ y R²⁴ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₁-C₆ arilo, o R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;
- 40 R²⁵ cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido de fórmula -(C=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), donde la cadena lateral se selecciona entre:
- | | | |
|---|--|---|
| H | CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ |
| CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | CH ₂ OH |
| CH ₂ SH | CH(OH)CH ₃ | CH ₂ CH ₂ SCH ₃ |
| CH ₂ C ₆ H ₅ | (CH ₂) ₄ NH ₂ | (CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂ |
| 45 CH ₂ COOH | CH ₂ CH ₂ COOH | CH ₂ CONH ₂ |
| CH ₂ CH ₂ CONH ₂ | CH ₂ CH ₃ | CHCH ₂ CH ₃ |
| CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CHSH | CH ₂ CH ₂ OH |
| CH ₂ CH ₂ SCH ₃ | (CH ₂) ₃ NH ₂ | (CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂ |
| (CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂ | (CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂ | CH ₂ C(=O)NHCH ₂ COOH |



m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

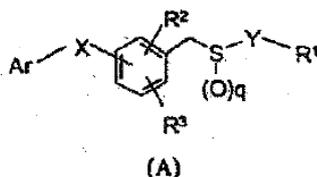
q es 1;

5 y es 0, 1 o 2;

Ar-X está en posición orto o para respecto a $-(CH_2)_q-S(O)_q-Y-R^1$;

sus formas estereoisoméricas, las mezclas de sus formas estereoisoméricas o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que afecta al sueño, para promover el estado de vigilia.

10 34. Un compuesto de fórmula (A)



donde:

Ar se selecciona independientemente entre C_6-C_{10} arilo y un heteroarilo de 5 a 10 miembros

donde:

15 C_6-C_{10} arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR^{22} , OR^{25} , $NR^{23}R^{24}$, NHOH, NO_2 , CN, CF_3 , C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_7 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, $C(=O)R^{22}$, CO_2R^{22} , $OC(=O)R^{22}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=O)R^{22}$, $NR^{21}CO_2R^{22}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=S)R^{22}$ y $S(O)_yR^{22}$;

20 X es O, $S(O)_y$, $N(R^{10})$, $OC(R^{22})_2$, $(R^{22})_2CO$, $C(R^{22})_2NR^{21}$, $NR^{21}C(R^{22})_2$, $C(=O)N(R^{21})$, $NR^{21}C(=O)$, $S(O)_2NR^{22}$, $NR^{22}S(O)_2$, $C(R^{22})_2C(R^{22})_2$, $CR^{21}=CR^{21}$ o $C\equiv C$;

Y es C_1-C_6 alqueno; o

$(C_1-C_4 \text{ alqueno})_m-Z-(C_1-C_4 \text{ alqueno})_n$;

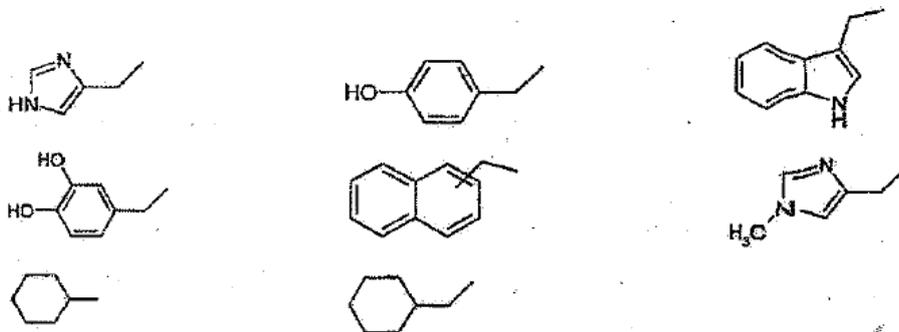
donde dichos grupos alqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;

25 Z es O, NR^{10A} , $S(O)_y$, $CR^{21}=CR^{21}$, $C\equiv C$, C_6-C_{10} arileno, heteroarileno de 5-10 miembros, C_3-C_6 cicloalqueno, o heterocicloalqueno de 3-6 miembros; donde dichos grupos arileno, heteroarileno, cicloalqueno y heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{20} ;

R^1 se selecciona entre $NR^{12}R^{13}$, $NR^{21}C(=O)R^{14}$, $C(=O)R^{14}$, CO_2R^{11} , $OC(=O)R^{11}$, $C(=O)NR^{12}R^{13}$, $C(=NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $OC(=O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{21}S(O)_2R^{11}$, $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ y $NR^{21}S(=O)_2NR^{12}R^{13}$;

30 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OR^{22} , OR^{25} , $NR^{23}R^{24}$, NHOH, NO_2 , CN, CF_3 , C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_7 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, $C(=O)R^{22}$, CO_2R^{22} , $OC(=O)R^{22}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=O)R^{22}$, $NR^{21}CO_2R^{22}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=S)R^{22}$ y $S(O)_yR^{22}$;

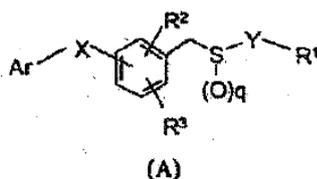
- R¹⁰ y R^{10A} se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, C(=O)R¹⁴ y S(O)_yR¹⁴; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- R¹¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₃-C₇ alquilo y C₆-C₁₀ arilo; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- 5 R¹² y R¹³ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros; donde dichos grupos alquilo, arilo y anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- 10 R¹⁴ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo y arilalquilo; donde dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;
- R²⁰ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres OH, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;
- 15 R²¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo;
- R²² cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₆-C₁₀ arilo;
- R²³ y R²⁴ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₁-C₆ arilo, o R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;
- 20 R²⁵ cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido de fórmula -(C=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), donde la cadena lateral se selecciona entre:
- | | | |
|---|--|---|
| H | CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ |
| CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | CH ₂ OH |
| CH ₂ SH | CH(OH)CH ₃ | CH ₂ CH ₂ SCH ₃ |
| 25 CH ₂ C ₆ H ₅ | (CH ₂) ₄ NH ₂ | (CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂ |
| CH ₂ COOH | CH ₂ CH ₂ COOH | CH ₂ CONH ₂ |
| CH ₂ CH ₂ CONH ₂ | CH ₂ CH ₃ | CHCH ₂ CH ₃ |
| CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CHSH | CH ₂ CH ₂ OH |
| CH ₂ CH ₂ SCH ₃ | (CH ₂) ₃ NH ₂ | (CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂ |
| 30 (CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂ | (CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂ | CH ₂ C(=O)NHCH ₂ COOH |



- m es 0 o 1;
- 35 n es 0 o 1;
- q es 1;
- y es 0, 1 o 2;
- Ar-X está en posición orto o para respecto a -(CH₂)_q-S(O)_q-Y-R¹;

sus formas estereoisoméricas, las mezclas de sus formas estereoisoméricas o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno neurológicos, seleccionados entre enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; trastorno por déficit de atención; trastorno por déficit de atención con hiperactividad ; depresión y fatiga asociada a una enfermedad o un trastorno neurológicos.

- 5 35. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (A)



donde:

Ar se selecciona independientemente entre C₆-C₁₀ arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros

donde:

- 10 C₆-C₁₀ arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

- 15 X es O, S(O)_y, N(R¹⁰), OC(R²²)₂, (R²²)₂CO, C(R²²)₂NR²¹, NR²¹C(R²²)₂, C(=O)N(R²¹), NR²¹C(=O), S(O)₂NR²², NR²²S(O)₂, C(R²²)₂C(R²²)₂, CR²¹=CR²¹ o C≡C;

Y es C₁-C₆ alqueno; o

(C₁-C₄ alqueno)_m-Z-(C₁-C₄ alqueno)_n;

donde dichos grupos alqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

- 20 Z es O, NR^{10A}, S(O)_y, CR²¹=CR²¹, C≡C, C₆-C₁₀ arileno, heteroarileno de 5-10 miembros, C₃-C₆ cicloalqueno, o heterocicloalqueno de 3-6 miembros; donde dichos grupos arileno, heteroarileno, cicloalqueno y heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹ se selecciona entre NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)R¹⁴, C(=O)R¹⁴, CO₂R¹¹, OC(=O)R¹¹, C(=O)NR¹²R¹³, C(=NR¹¹)NR¹²R¹³, OC(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(O)₂R¹¹, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³ y NR²¹S(=O)₂NR¹²R¹³;

- 25 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

R¹⁰ y R^{10A} se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, C(=O)R¹⁴ y S(O)_yR¹⁴; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

- 30 R¹¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₃-C₇ alquilo y C₆-C₁₀ arilo; donde dichos grupos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹² y R¹³ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, o R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

- 35 donde dichos grupos alquilo, arilo y anillo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

R¹⁴ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₀ arilo y arilalquilo; donde dichos grupos alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R²⁰;

- 40 R²⁰ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres OH, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R²², CO₂R²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²² y S(O)_yR²²;

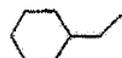
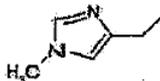
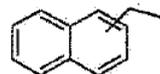
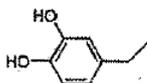
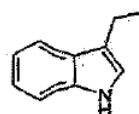
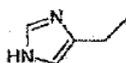
R²¹ cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo;

R²² cada vez que aparece se selecciona independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₆-C₁₀ arilo;

R²³ y R²⁴ cada vez que aparecen se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo y C₁-C₆ arilo, o R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

5 R²⁵ cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido de fórmula -(C=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), donde la cadena lateral se selecciona entre:

	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ OH
	CH ₂ SH	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ NH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂
10	CH ₂ COOH	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ CONH ₂
	CH ₂ CH ₂ CONH ₂	CH ₂ CH ₃	CHCH ₂ CH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CHSH	CH ₂ CH ₂ OH
	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(CH ₂) ₃ NH ₂	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂
	(CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂	(CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂	CH ₂ C(=O)NHCH ₂ COOH



15 m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

q es 1;

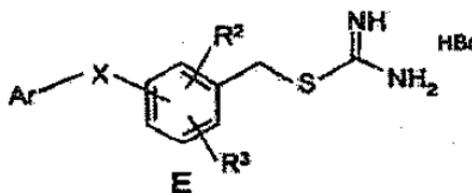
y es 0, 1 o 2;

Ar-X está en posición orto o para respecto a -(CH₂)_q-S(O)_q-Y-R¹;

20 sus formas estereoisoméricas, las mezclas de sus formas estereoisoméricas o sus sales farmacéuticamente aceptables, en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

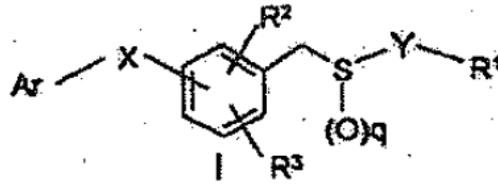
36. Un método para preparar un compuesto de las reivindicaciones 1 a 30, que comprende los pasos de :

i) convertir un compuesto de tiouronio (E)



25 en el correspondiente compuesto tiol,

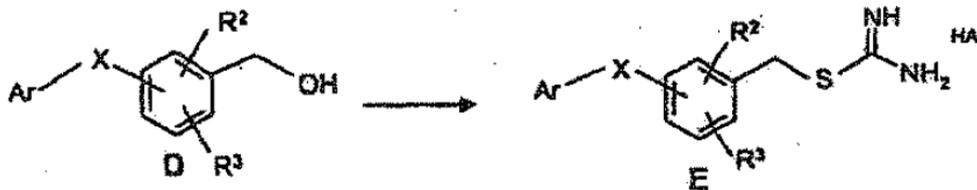
ii) hacer reaccionar el tiol obtenido con un reactivo de estructura LG-YR¹ para formar un compuesto de fórmula (I):



en el que Ar, X, R², R³, Y y R¹ son los definidos en la reivindicación 1, q = 0 y LG representa un grupo saliente; y opcionalmente

5 iii) aislar el compuesto formado de fórmula (I).

37. El método de la reivindicación 36, en el que el compuesto (E) se forma haciendo reaccionar el compuesto (D) con tiourea y un ácido HA adecuado, elegido entre ácido bromhídrico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico:



donde Ar, X, R², R³ son los definidos en la reivindicación 1.

10 38. El método de la reivindicación 37, donde el compuesto (D) se forma haciendo reaccionar el compuesto (C) con un reductor adecuado:

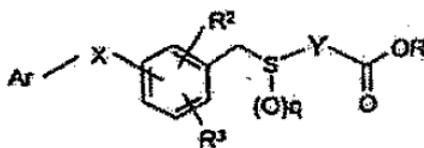


donde Ar, X, R², R³ son los definidos en la reivindicación 1 y W es C(=O)H o COOH.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, donde el compuesto (C) se forma haciendo reaccionar el compuesto (A) con un compuesto (B):



15 40. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, donde el compuesto formado en el paso i) es un compuesto de fórmula (I), donde q es 0, R¹ es COOR, y R representa H o (C₁-C₆) alquilo:



- 5 41. El método de acuerdo con la reivindicación 40 que comprende además:
- a1) hacer reaccionar el ácido carboxílico o el éster de fórmula (I) con una amina adecuada de estructura general $\text{NHR}^{12}\text{R}^{13}$, donde R^{12} y R^{13} son los definidos en la reivindicación 1; y opcionalmente
- b1) aislar el compuesto de fórmula (I) obtenido en el que R^1 es $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.
- 10 42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40 o 41 que comprende además:
- a2) oxidar el compuesto de fórmula (I) en el que q es 0; y opcionalmente
- b2) aislar el compuesto de fórmula (I) obtenido en el que q es 1 o 2.