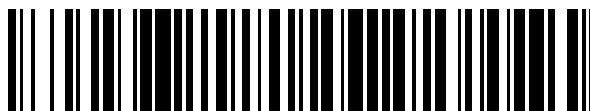


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 135**

51 Int. Cl.:

**C07C 303/00** (2006.01)

**C07C 307/00** (2006.01)

**C07C 309/00** (2006.01)

**C07C 311/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2006** **E 06736103 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013** **EP 1896401**

54 Título: **Síntesis de sufuros, sulfonas, sulfóxidos y sulfonamidas no saturados**

30 Prioridad:

**25.02.2005 US 656204 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.08.2013**

73 Titular/es:

**TEMPLE UNIVERSITY - OF THE  
COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER  
EDUCATION (50.0%)  
Broad Street and Montgomery Avenue  
Philadelphia, PA 19122, US y  
ONCONOVA THERAPEUTICS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**REDDY, M.V. RAMANA;  
REDDY, E. PREMKUMAR y  
BELL, STANLEY, C.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 417 135 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**

Síntesis de sulfuros, sulfonas, sulfóxidos y sulfonamidas no saturados

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sulfuros, sulfonas, sulfóxidos y sulfonamidas  $\alpha,\beta$ -insaturados a través de los intermediarios  $\beta$ -cetosulfuros,  $\beta$ -cetosulfonas,  $\beta$ -cetosulfóxidos y  $\beta$ -cetosulfonamidas, respectivamente.

**Antecedentes de la invención**

10 Ciertas sulfonas, sulfóxidos y sulfonamidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas particularmente estirilbencil sulfonas han demostrado que tienen actividad antiproliferativa, radioprotectora y quimioprotectora. Véanse las Patentes Estadounidenses 6.599.932, 6.576.675, 6.548.553, 6.541.475, 6.486.210, 6.414.034, 6.359.013, 6.201.154, 6.656.973 y 6.762.207.

Se han preparado sulfonas (E)- $\alpha,\beta$ -insaturadas, por ejemplo, por condensación de Knoevenagel de aldehídos aromáticos con sulfonas tal como ácidos 2-(arilmethylsulfonil)acéticos. El procedimiento es descrito para la síntesis de estiril sulfonas por Reddy et al., Acta. Chim. Hung. 115:269-71 (1984); Reddy et al., Sulfur Letters 13:83-90 (1991); Reddy et al., Synthesis No. 4, 322-323 (1984); y Reddy et al., Sulfur Letters 7:43-48 (1987).

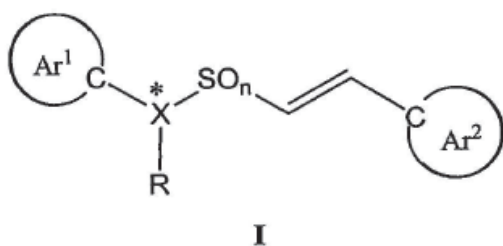
15 Vedula et al in "Newestiril Sulfones as Anti-cancer Agents" (European Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 38, N° 9, 2003, páginas 811-824) divulga un proceso para producir compuestos de (E)-bencil estiril sulfóxido, en base a la reacción de un compuesto de sulfuro cetona para reducir el resto cetona para formar un alcohol de sulfuro, oxidando el alcohol de sulfuro para obtener alcohol de sulfona, y haciendo reaccionar después los compuestos de sulfona en condiciones suficientes para deshidratar el resto de alcohol secundario. Sin embargo, este proceso  
20 particularmente requiere una etapa de oxidación intermedia, y solo se basa en ciertos compuestos de heteroarilo.

Se desean procedimientos alternativos para preparar sulfuros, sulfonas, sulfóxidos y sulfonamidas (E) $\alpha,\beta$ -insaturados.

**Compendio de la invención****I. Procedimientos de preparación**

25 Como un aspecto de la invención, se proporcionan procedimientos químicos para la preparación de ciertos compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos, que tienen actividad antiproliferativa útil y para la preparación de intermediarios útiles en la preparación de dichos compuestos.

Se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, o una sal del mismo:



30

en la que:

$Ar^1$  y  $Ar^2$  se seleccionan independientemente de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;

X es N o CH;

35 n es 0, 1 o 2, preferentemente 1 o 2, más preferentemente 2;

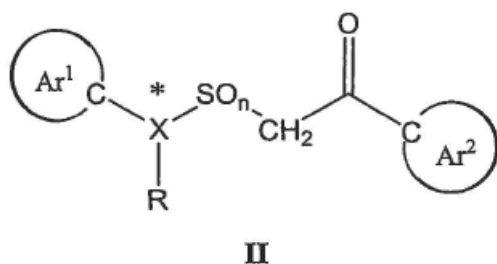
R es -H o -hidrocarbilo ( $C_1-C_8$ ); y

\* indica que, cuando X es CH, y R es distinto que -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono de X es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-;

siempre que cuando X es N, después n es 2;

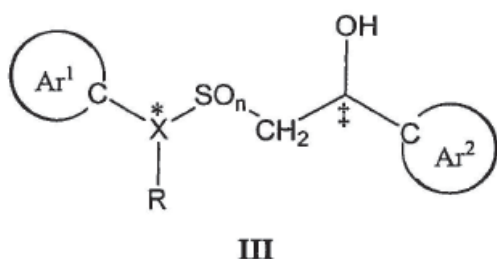
40 comprendiendo las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, o una sal del mismo:



en la que, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R, n, X y \* son tal como se define más arriba para la Fórmula I, en condiciones suficientes para reducir el resto cetona del compuesto de Fórmula en un alcohol secundario, para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula III, o una sal del mismo:

5



en la que Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, X, n, \* y R son tal como se define para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I, y ‡ indica que la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono designado es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-;

- 10 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de acuerdo a la Fórmula III preparado en la etapa (a), o una sal del mismo, en condiciones suficientes para deshidratar el resto de alcohol secundario del compuesto de la Fórmula III para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, o una sal del mismo; y
- (c) aislar dicho compuesto de acuerdo a la Fórmula I formado en la etapa (b), o una sal del mismo, de la mezcla de reacción de la etapa (b).
- 15 El compuesto de acuerdo a la Fórmula III, o una sal del mismo, opcionalmente puede aislarse previo a realizar la reacción de deshidratación de la etapa (b), o la etapa de deshidratación puede ser llevada a cabo sin el asilamiento del compuesto intermediario de Fórmula III.

De acuerdo a realizaciones preferentes de la invención, los sustituyentes en el heteroarilo o arilo sustituido Ar<sup>1</sup> pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en halógeno, -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(=O)R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>3</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NH alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)R<sup>6</sup>, -NHCR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup>, -C(=O)NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, -OR<sup>2</sup>, -OC(=O)R<sup>3</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -O alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)R<sup>6</sup>, -OCR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -P(=O)(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -O alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHR<sup>2</sup>, -haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N=CH-R<sup>7</sup>; y

20

Los sustituyentes en el heteroarilo sustituido o arilo sustituido Ar<sup>2</sup> pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(=O)R<sup>2</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, -OR<sup>2</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -O haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25

en la que:

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo sustituido y no sustituido, heterociclalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido y no sustituido, heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido y no sustituido, -heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>NHR<sup>5</sup>, NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) NH<sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) -N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -perfluoroalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N<sup>+</sup>(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>3</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-OR<sup>2</sup>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(=O)halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y -perfluoroalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>;

30

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(NH<sub>2</sub>)(=NH), -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>-(2-imidazolilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, fenilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH(OH)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-(3-indolilo), y -CH<sub>2</sub>-(4-hidroxifenilo);

35

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -C(=O)hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) y un residuo peptidilo unido al término carboxi que contiene de 1 a 3 aminoácidos en el que el grupo terminal amino del residuo peptidilo está presente como un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> y -NHC(=O)O hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>);

- 5 cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>, y un residuo peptidilo unido al término amino que contiene de 1 a 3 aminoácidos en el que el grupo carboxilo amino del residuo peptidilo está presente como un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> y -C(=O)NR<sup>2</sup>; y

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;

- 10 siempre que el mayor número de sustituyentes en Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> sea igual al número de átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo al que los sustituyentes están unidos.

- 15 Los sustituyentes en los grupos heteroarilo o arilo sustituido que comprenden R<sup>3</sup> o R<sup>7</sup> se seleccionan preferentemente independientemente del grupo que consiste en -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -NHC(-O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NO<sub>2</sub>, -C≡N, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, y heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en los que anillos heterociclilo que comprenden heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) son opcionalmente sustituidos por -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 20 Los sustituyentes en los grupos heterociclilo sustituidos que comprenden R<sup>3</sup> se seleccionan preferentemente independientemente del grupo que consiste en -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, y CONH<sub>2</sub>.

De acuerdo a algunas realizaciones preferentes de la invención, Ar<sup>1</sup> es fenilo. De acuerdo a otras realizaciones preferentes de la invención, Ar<sup>2</sup> es fenilo. De acuerdo a aún otras realizaciones preferentes de la invención, Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son fenilo.

Preferentemente, cuando Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son fenilo, Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son al menos mono-sustituidos.

- 25 De acuerdo a algunas realizaciones, los grupos arilo y heteroarilo que comprenden Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son mono-, di- o tri-sustituidos. De acuerdo a otras realizaciones, los grupos arilo y heteroarilo que comprenden Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son sustituidos en todas las posiciones sustituibles.

R es preferentemente -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), más preferentemente -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mucho más preferentemente -H.

- 30 De acuerdo a realizaciones particularmente preferentes de la invención, el compuesto de acuerdo a la Fórmula I que es preparado de acuerdo al procedimiento de la invención es seleccionado del grupo que consiste en:  
 (E)-5-(2,4,6-trimetoxiestirilsulfonamido)-2-metoxifenol; 5-(((1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil)sulfonylamino)-2-metoxifenilamina; ácido 2-[5-(((1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil)sulfonylamino)-2-metoxifenilamino]acético; (E)-N-fenil-4-fluoroestirilsulfonamida; (E)-N-fenil-4-yodoestirilsulfonamida; (E)-N-fenil-4-cloroestirilsulfonamida;  
 35 (E)-N-4-metoxifenil-4-cloroestirilsulfonamida; (E)-N-4-metoxifenil-estirilsulfonamida;  
 (E)-N-4-metoxifenil-4-metoxiestirilsulfonamida; (E)-N-4-clorofenil-4-cloroestirilsulfonamida;  
 (E)-N-4-clorofenil-4-fluoroestirilsulfonamida; (E)-N-4-clorofenil-4-bromoestirilsulfonamida;  
 (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)-metil)-2-metoxifenol; ácido  
 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxifenilamino)propanoico;  
 40 (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxibencenamina; ácido  
 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxifenilamino)acético; 1-((E)-2-(bencilsulfonyl)vinil)-4-fluorobenceno;  
 1-((E)-2-(bencilsulfonyl)vinil)-4-yodobenceno; 1-((E)-2-(bencilsulfonyl)vinil)-4-clorobenceno;  
 (E)-1-((4-cloroestirilsulfonyl)metil)-4-metoxibenceno; (E)-1-metoxi-4-((estirilsulfonyl)metil)benceno;  
 (E)-1-((4-metoxiestirilsulfonyl)metil)-4-metoxibenceno; (E)-1-((4-cloroestirilsulfonyl)metil)-4-clorobenceno;  
 45 (E)-1-((4-fluoroestirilsulfonyl)metil)-4-clorobenceno; (E)-1-((4-bromoestirilsulfonyl)metil)-4-clorobenceno; ácido  
 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético;  
 (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxifenol; ácido  
 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxifenilamino)propanoico;  
 (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxibenzenamina; ácido  
 50 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxifenilamino)acético; 1-((E)-2-(bencilsulfonyl)vinil)-4-fluorobenceno;  
 1-((E)-2-(bencilsulfonyl)vinil)-4-yodobenceno; 1-((E)-2-(bencilsulfonyl)vinil)-4-clorobenceno;  
 (E)-1-((4-cloroestirilsulfonyl)metil)-4-metoxibenceno; (E)-1-metoxi-4-((estirilsulfonyl)metil)benceno;  
 (E)-1-((4-metoxiestirilsulfonyl)metil)-4-metoxibenceno; (E)-1-((4-cloroestirilsulfonyl)metil)-4-clorobenceno;  
 (E)-1-((4-fluoroestirilsulfonyl)metil)-4-clorobenceno; (E)-1-((4-bromoestirilsulfonyl)metil)-4-clorobenceno; ácido  
 55 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético;  
 (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxifenol; ácido  
 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxifenilamino)propanoico;  
 (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxibenzenamina; ácido

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiril)metil)-2-metoxifenilamino)acético; (E)-(4-fluoroestiril)(bencil)sulfano;  
 (E)-(4-yodoestiril)(bencil)sulfano; (E)-(4-cloroestiril)(bencil)sulfano; (E)-(4-cloroestiril)(4-metoxibencil)sulfano;  
 (E)-(4-metoxibencil)(estiril)sulfano; (E)-(4-metoxibencil)(4-metoxiestiril)sulfano;  
 (E)-(4-clorobencil)(4-cloroestiril)sulfano; (E)-(4-clorobencil)(4-fluoroestiril)sulfano;  
 5 (E)-(4-bromoestiril)(4-clorobencil)sulfano; ácido  
 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiril)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético; y sales de los mismos.

Los compuestos de Fórmula I en la que X es CH y n es 1 (sulfóxidos  $\alpha,\beta$ -insaturados) y los compuestos de Fórmula I también en la que X es CH y n es 2 (sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas), o sales de los mismos, se pueden preparar mediante procedimientos de oxidación en los que los compuestos de acuerdo a la Fórmula I, en la que n es 0, o sales de los mismos, se utilizan como intermediarios químicos.

De acuerdo a un ejemplo, un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, o una sal del mismo, en el que:

$A^1$  y  $A^2$  se seleccionan independientemente de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;

X es CH;

n es 1;

15 R es -H o -hidrocarbilo ( $C_1-C_8$ ); y

\* indica que, cuando R es distinto que -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono de X es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-;

siempre que, cuando  $Ar^2$  es fenilo no sustituido, después  $Ar^1$  es distinto que 4-alcoxifenilo ( $C_1-C_6$ ),

se prepara mediante las etapas de:

20 (a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, en la que  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , X, \* y R son tal como se define más arriba, y n es 0, o una sal del mismo, con al menos un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en un sulfóxido; y

(b) aislar un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, en la que n es 1, o una sal del mismo, a partir de los productos de reacción

25 De acuerdo a otro ejemplo, un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, o una sal del mismo, en la que:

$Ar^1$  y  $Ar^2$  se seleccionan independientemente de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;

X es CH;

n es 2;

30 R es -H o -hidrocarbilo ( $C_1-C_8$ ); y

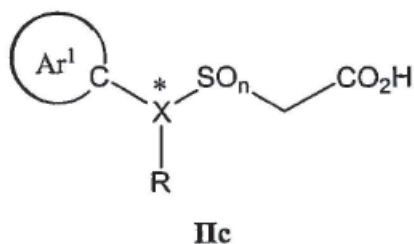
\* indica que, cuando R es distinto que -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono de X es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-; siempre que, cuando  $Ar^2$  es fenilo no sustituido, después  $Ar^1$  es distinto que 4-alcoxifenilo ( $C_1-C_6$ ),

se prepara mediante las etapas de:

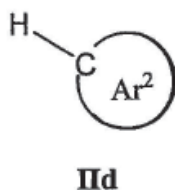
35 (a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, en la que  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , X, \* y R son tal como se define más arriba, y n es 0, o una sal del mismo, con al menos un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en una sulfona; y

(b) aislar un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, en la que n es 2, o una sal del mismo, a partir de los productos de reacción.

40 De acuerdo a otra realización de la invención, los compuestos de acuerdo a la Fórmula II, o sales de los mismos, se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc, o una sal del mismo:



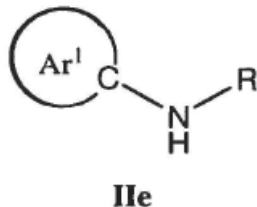
en la que Ar<sup>1</sup>, X, R, \* y n son tal como se define más arriba para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I, con un compuesto de acuerdo a la Fórmula IId, o una sal del mismo:



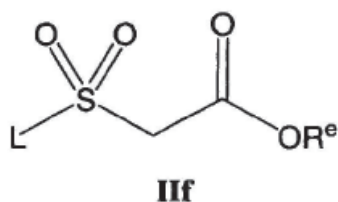
5 en la que Ar<sup>2</sup> es tal como se define más arriba para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I. La reacción de los compuestos de Fórmula IIc y Fórmula IId se lleva a cabo en condiciones apropiadas para la acilación electrofílica del anillo aromático de Ar<sup>2</sup>. Un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, o una sal del mismo, se aísla a partir de los productos de reacción.

10 Un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc, en la que X es N y n es 2, o una sal del mismo, se pueden preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

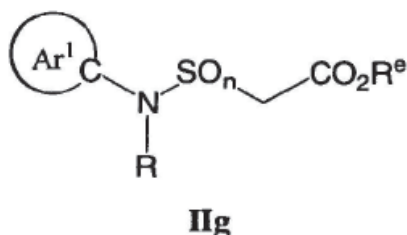
(a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIe, o una sal del mismo:



en la que Ar<sup>1</sup> y R son tal como se define en la presente memoria para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I; con un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIf:



15 en la que R<sup>e</sup> es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y L es un grupo saliente, preferentemente un halógeno, más preferentemente -Cl o -Br; para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIg, o una sal del mismo:



20 en la que Ar<sup>1</sup> y R son tal como se define en la presente memoria para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I, n es 2, y R<sup>e</sup> es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

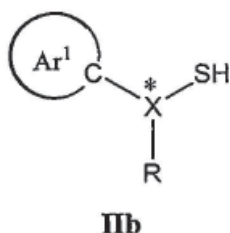
(b) hidrolizar el compuesto de Fórmula IIg, formado en la etapa (a), o una sal del mismo, para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc, en la que X es N y n es 2, o una sal del mismo.

5 Los reactivos apropiados para la hidrólisis de un compuesto de Fórmula IIg incluyen, por ejemplo una o más bases, preferentemente hidróxidos de metales alcali, carbonatos o bicarbonatos o hidróxidos de metales alcalinos térreos, carbonatos o bicarbonatos, más preferentemente, hidróxidos de metales alcali tal como, por ejemplo, LiOH y NaOH.

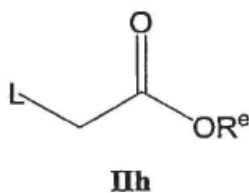
La hidrólisis de un compuesto de Fórmula IIg preferentemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente acuoso, más preferentemente una mezcla de agua con uno o más disolventes miscibles en agua seleccionados del grupo que consiste en metanol, etanol, acetonitrilo, y tetrahidrofurano.

10 Un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc, en la que X es CH y n es 0, o una sal del mismo, se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIb, o una sal del mismo:

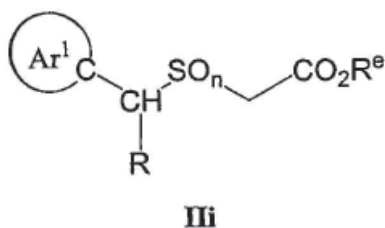


en la que X es CH, y Ar<sup>1</sup>, \* y R son tal como se define en la presente memoria para los compuestos de Fórmula I; con un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIh:



15 en la que R<sup>e</sup> es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y L es un grupo saliente, preferentemente un halógeno, más preferentemente -Cl o -Br;

para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula Iii, o una sal del mismo:



20 en la que Ar<sup>1</sup>, R, n y R<sup>e</sup> son tal como se define más arriba; e

(b) hidrolizar el compuesto de acuerdo a la Fórmula Iii, formado en la etapa (a), o una sal del mismo, para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc, en la que X es CH y n es 0, o una sal del mismo.

Los reactivos y disolventes apropiados para la hidrólisis de un compuesto de Fórmula Iii son tal como se describen más arriba para la hidrólisis de un compuesto de Fórmula IIg.

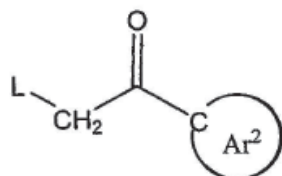
25 Los compuestos de acuerdo a la Fórmula IIc, en la que X es CH y n es 1, o sales de los mismos, se pueden preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc, en la que X es CH y n es 0, o una sal del mismo, con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en un sulfóxido para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc; en la que X es CH y n es 1, o una sal del mismo.

30 Los compuestos de acuerdo a la Fórmula IIc, en la que X es CH y n es 2, o sales de los mismos, se pueden preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc,

en la que X es CH y n es 0, o una sal del mismo, con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en una sulfona para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc, en la que X es CH y n es 2, o una sal del mismo.

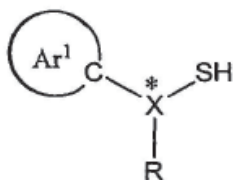
De acuerdo a otra realización de la invención, los compuestos de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 0, y sales de los mismos, se pueden preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIa, o una sal del mismo:



**IIa**

en la que Ar<sup>2</sup> es tal como se define para los compuestos de Fórmula I, y L es un grupo saliente, con un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIb, o una sal del mismo:



**IIb**

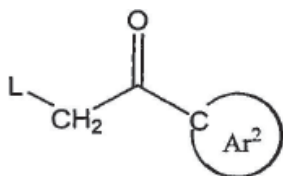
- 10 en la que X es CH, y Ar<sup>1</sup>, \* y R son tal como se define más arriba para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I; para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 0, o una sal del mismo.

El compuesto de acuerdo a la Fórmula II, o una sal del mismo, opcionalmente puede aislarse previo a proceder con el uso del compuesto de Fórmula II en la preparación de un compuesto de acuerdo a la Fórmula I. Alternativamente, el procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, o una sal del mismo, puede ser llevado a cabo sin el aislamiento del compuesto intermediario de Fórmula II.

- 15 De acuerdo a algunas realizaciones de la invención, X es CH. De acuerdo a algunas realizaciones de la invención en la que X es CH, n es 0. De acuerdo a otras realizaciones de la invención en la que X es CH, n es 1. De acuerdo a aún otras realizaciones de la invención en la que X es CH, n es 2.

- 20 De acuerdo a una realización de la invención, los compuestos de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 1, o sales de los mismos, se pueden preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

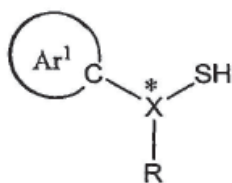
(a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIa, o una sal del mismo:



**IIa**

en la que Ar<sup>2</sup> es tal como se define para los compuestos de Fórmula I, y L es un grupo saliente, con un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIb, o una sal del mismo:



**IIb**

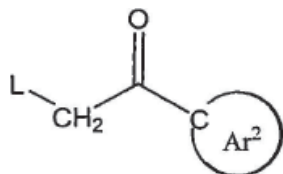
en la que X es CH, y Ar<sup>1</sup>, \* y R son tal como se define más arriba para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I, para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 0, o una sal del mismo; y

- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo a la Fórmula II formado en la etapa (a), o una sal del mismo, con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en un sulfóxido para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 1, o una sal del mismo.

El compuesto de acuerdo a la Fórmula II formado en la etapa (a), o una sal del mismo, opcionalmente puede aislarse previo la reacción con un agente oxidante en la etapa (b), o la oxidación de la etapa (b) puede realizarse sin el aislamiento del compuesto intermediario de Fórmula II.

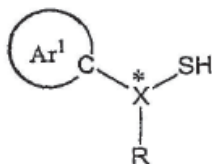
- 10 De acuerdo a otra realización de la invención, los compuestos de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 2, o sales de los mismos, se pueden preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIa, o una sal del mismo:

**IIa**

en la que Ar<sup>2</sup> es tal como se define para los compuestos de Fórmula I, y L es un grupo saliente;

- 15 con un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIb, o una sal del mismo:

**IIb**

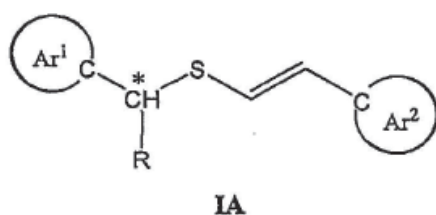
en la que X es CH, y Ar<sup>1</sup>, \* y R son tal como se define más arriba para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I, para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 0, o una sal del mismo; y

- 20 (b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo a la Fórmula II formado en la etapa (a), o una sal del mismo, con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en una sulfona para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 2, o una sal del mismo.

## II. Intermediarios

Se proporcionan compuestos que son útiles como intermediarios en los procedimientos que se describen más arriba para la preparación de los compuestos de Fórmula I que tienen actividad antiproliferativa.

- 25 De acuerdo a un ejemplo, se proporciona un compuesto de acuerdo a la Fórmula IA (es decir un compuesto de Fórmula I en la que X es CH y n es 0), o una sal del mismo:



en la que:

Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de arilo sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R es -H o -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

- 5 \* indica que, cuando R es distinto que -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono de X es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-.

Los intermediarios preferentes de acuerdo a la Fórmula IA incluyen aquellos en los que los sustituyentes en el heteroarilo o arilo sustituido Ar<sup>1</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(=O)R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>3</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NH alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)R<sup>6</sup>, -NHCR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>C(=O)R<sup>6</sup>,  
 10 -C(=O)OR<sup>2</sup>, C(=O)NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, -OR<sup>2</sup>, -OC(=O)R<sup>3</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -O alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)R<sup>6</sup>, -OCR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>C(=O)R<sup>6</sup>,  
 -P(=O)(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -O alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHR<sup>2</sup>, -haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N=CH-R<sup>7</sup>; y

sustituyentes en el heteroarilo sustituido o arilo sustituido Ar<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en - hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(=O)R<sup>2</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -C≡N, -OR<sup>2</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y  
 15 -O haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en los que

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo sustituido y no sustituido, heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)sustituido y no sustituido, heteroariloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido y no sustituido, -heteroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, -alquileo  
 20 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>; perfluoroalquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N<sup>+</sup>(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>3</sub>,  
 alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N+(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>, -(Cr-C<sub>3</sub>)alquileo-OR<sup>2</sup>, - alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(=O)halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) -C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y -perfluoroalquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(NH<sub>2</sub>)=(NH),  
 25 -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>SH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>-(2-imidazolilo),  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, fenilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH(OH)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-(3-indolilo), y -CH<sub>2</sub>-(4-hidroxifenilo);

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -C(=O)hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) y un residuo peptídico unido al terminal carboxi que contiene de 1 a 3 aminoácidos en el que el grupo terminal amino del residuo peptídico está presente como un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)alquilo  
 30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> y -NHC(=O)O hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>);

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub>, y un residuo peptídico unido al término amino que contiene de 1 a 3 aminoácidos en el que el grupo terminal carboxi del residuo peptídico está presente como un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> y -C(=O)NR<sup>2</sup><sub>2</sub>; y

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo sustituido y no sustituidos y heteroarilo sustituido y no sustituido;

siempre que el mayor número de sustituyentes en Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> sea igual al número de átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo al que los sustituyentes están unidos.

Los sustituyentes en los grupos heteroarilo o arilo sustituido que comprenden R<sup>3</sup> o R<sup>7</sup> se seleccionan preferentemente independientemente del grupo que consiste en -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno,  
 40 -C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -NHC(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NO<sub>2</sub>, -C≡N,  
 haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, y heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); en los que los anillos heterociclilo que comprenden heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) son opcionalmente sustituidos por -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Los sustituyentes en los grupos heterociclilo sustituidos que comprenden R<sup>3</sup> se seleccionan preferentemente independientemente del grupo que consiste en -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 45 -CO<sub>2</sub>H, y CONH<sub>2</sub>.

Más preferentemente, para los intermediarios de acuerdo a la Fórmula IA, los sustituyentes en Ar<sup>1</sup> son seleccionados del grupo que consiste en -OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>, y -NH-CR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>; y los sustituyentes en Ar<sup>2</sup> son seleccionados del grupo que consiste en -OR<sup>2</sup>.

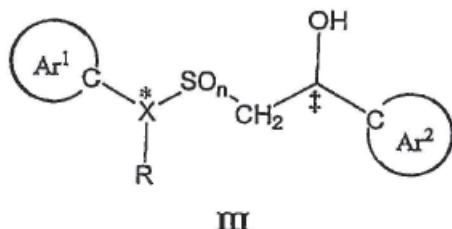
5 Preferentemente, para los intermediarios de acuerdo a la Fórmula IA, uno de Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido. Más preferentemente, para los intermediarios de acuerdo a la Fórmula IA, Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son fenilo sustituido.

10 Otros intermediarios de Fórmula IA., son aquellos en los que los grupos arilo y heteroarilo que comprenden Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son mono-, di- o tri-sustituidos. En otros ejemplos los grupos arilo y heteroarilo que comprenden Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son sustituidos en todas las posiciones sustituibles. De acuerdo a algunos ejemplos preferentes, Ar<sup>1</sup> es sustituido en las posiciones 3 y 4. De acuerdo a algunos ejemplos preferentes, Ar<sup>2</sup> es sustituido en las posiciones 2 y 6. De acuerdo a otros ejemplos preferentes Ar<sup>2</sup> es sustituido en las posiciones 2, 4 y 6.

En el compuestos de Fórmula IA, R es preferentemente -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), más preferentemente -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mucho más preferentemente -H; R<sup>2</sup> es preferentemente -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), más preferentemente -H o -CH<sub>3</sub>, mucho más preferentemente -H; R<sup>4</sup> es preferentemente -H, fenilo o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); más preferentemente -H, fenilo o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mucho más preferentemente -H, -CH<sub>3</sub> o fenilo; y R<sup>6</sup> es preferentemente -OR<sup>2</sup>.

15 Los compuestos preferentes de acuerdo a la Fórmula IA incluyen: (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestiril)metil)-2-metoxifenol; ácido (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiril)metil)-2-metoxifenilamino)propanoico; (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestiril)metil)-2-metoxibenzenamina; ácido (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiril)metil)-2-metoxifenilamino)acético; (E)-(4-fluoroestiril)(bencil)sulfano; (E)-(4-yodoestiril)(bencil)sulfano; (E)-(4-cloroestiril)(bencil)sulfano; (E)-(4-cloroestiril)(4-metoxibencil)sulfano; 20 (E)-(4-metoxibencil)(estiril)sulfano; (E)-(4-metoxibencil)(4-metoxiestiril)sulfano; (E)-(4-clorobencil)(4-cloroestiril)sulfano; (E)-(4-clorobencil)(4-fluoroestiril)sulfano; (E)-(4-bromoestiril)(4-clorobencil)-sulfano; y ácido (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiril)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético; y sales de los mismos.

De acuerdo a otro ejemplo, se proporciona un compuesto de acuerdo a la Fórmula III. o una sal del mismo:



25 en la que:  
Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;

X es N o CH;

30 n es 0, 1 o 2;

R es -H o -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

\* indica que, cuando X es CH, y R es distinto que -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono de X es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-; y

35 ‡ indica que la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono designado es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-;

siempre que:

cuando X es N, después n es 2;

cuando X es N y Ar<sup>2</sup> es fenilo no sustituido, después Ar<sup>1</sup> es sustituido por otro que -OH, -Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub> o N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>; y

40 cuando Ar<sup>2</sup> es fenilo no sustituido, después Ar<sup>1</sup> es distinto que 4-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo.

Los sustituyentes preferentes en el heteroarilo o arilo sustituido Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son tal como se define en la presente memoria para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I.

En algunos ejemplos preferentes de los compuestos de acuerdo a la Fórmula III, Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido o no sustituido, más preferentemente fenilo sustituido. En otros ejemplos preferentes, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido o no sustituido, más preferentemente fenilo sustituido. En aún otros ejemplos preferentes, Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son fenilo sustituido o no sustituido, más preferentemente fenilo sustituido.

- 5 Los compuestos preferentes de acuerdo a la Fórmula III, incluyen:  
 5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenol; ácido  
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)propanoico;  
 2-(3-amino-4-metoxibencilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol; ácido  
 10 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético; 2-(bencilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)  
 etanol; 2-(bencilsulfonil)-1-(4-cloro-fenil)etanol; 2-(bencilsulfonil)-1-(4-yodofenil)etanol; 2-(4-metoxibencil-  
 sulfonil)-1-(4-clorofenil)etanol; 2-(4-metoxibencilsulfonil)-1-feniletanol;  
 2-(4-metoxibencilsulfonil)-1-(4-metoxifenil)etanol; 2-(4-clorobencilsulfonil)-1-(4-clorofenil)etanol;  
 2-(4-clorobencilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)etanol; 2-(4-clorobencilsulfonil)-1-(4-bromofenil)etanol; ácido  
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético;  
 15 5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenol; ácido  
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)-propanoico;  
 2-(3-amino-4-metoxibencilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxi-fenil)etanol; ácido  
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético;  
 2-(bencilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)etanol; 2-(bencilsulfonil)-1-(4-clorofenil)etanol; 2-(bencilsulfonil)-1-(4-yodofenil)etanol;  
 20 2-(4-metoxibencilsulfonil)-1-(4-clorofenil)etanol; 2-(4-metoxibencilsulfonil)-1-feniletanol;  
 2-(4-metoxibencilsulfonil)-1-(4-metoxifenil)etanol; 2-(4-clorobencilsulfonil)-1-(4-clorofenil)etanol;  
 2-(4-clorobencilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)etanol; 2-(4-clorobencilsulfonil)-1-(4-bromofenil)etanol; ácido  
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenil-acético;  
 5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etiltio)metil)-2-metoxifenol; ácido  
 25 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etiltio)metil)-2-metoxifenilamino)propanoico; 2-(3-amino-4-metoxibenciltio)-1  
 -(2,4,6-trimetoxifenil)etanol; ácido 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etiltio)-metil)-2-metoxifenilamino)acético;  
 2-(benciltio)-1-(4-fluorofenil)etanol; 2-(benciltio)-1-(4-clorofenil)etanol; 2-(benciltio)-1-(4-yodofenil)etanol;  
 2-(4-metoxibenciltio)-1-(4-clorofenil)etanol; 2-(4-metoxibenciltio)-1-feniletanol;  
 2-(4-metoxibenciltio)-1-(4-metoxifenil)etanol; 2-(4-clorobenciltio)-1-(4-clorofenil)etanol; 2-(4-clorobenciltio)-1-(4-fluoro-  
 30 fenil)etanol; 2-(4-clorobenciltio)-1-(4-bromofenil)etanol; ácido  
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etiltio)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético;  
 5-(2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonilamino)-2-metoxifenol; ácido  
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)propanoico;  
 2-(3-amino-4-metoxibencilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol; ácido 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxi-  
 35 fenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético; 2-(bencilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)etanol;  
 2-(4-metoxibencilsulfonil)-1-(4-clorofenil)etanol; 2-(bencil sulfonil)-1-(4-yodofenil)etanol;  
 2-(bencilsulfonil)-1-(4-clorofenil)etanol; 2-(4-clorobencilsulfonil)-1-(4-clorofenil)etanol;  
 2-(4-metoxibencilsulfonil)-1-feniletanol; 2-(4-clorobencilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)etanol;  
 2-(4-clorobencilsulfonil)-1-(4-bromofenil)etanol; ácido  
 40 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético; y sales de los mismos.

De acuerdo a algunos subejemplos de los compuestos de acuerdo a la Fórmula III, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono designado por ‡ es (R)-, y el compuesto está sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (S) del mismo compuesto; o es (S)-, y el compuesto está sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (R) del mismo compuesto.

- 45 De acuerdo a un subejemplo de los compuestos de acuerdo a la Fórmula III, el compuesto comprende un enantiómero (R) con respecto a la configuración absoluta en el carbono designado por ‡, y está sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (S) del mismo compuesto.

- De acuerdo a otro subejemplo de los compuestos de acuerdo a la Fórmula III, el compuesto comprende un enantiómero (S) con respecto a la configuración absoluta en el carbono designado por ‡, y está sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (R) del mismo compuesto.
- 50

### Definiciones

Cuando se proporcionan ejemplos en las definiciones que siguen, los ejemplos tienen por objeto ser ilustrativos y no restrictivos.

- El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se establezca lo contrario, un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal, ramificada o cíclica, incluyendo di- y multi-radicales, que tienen el número de átomos de carbono designado en una expresión tal como alquilo (C<sub>x</sub>-Cy). la expresión "alquilo (C<sub>x</sub>-Cy)" en la que x < y, representa una cadena de alquilo que contiene un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, ciclohexilo y ciclopropilmetilo. Es preferente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), particularmente etilo, metilo y isopropilo.
- 55
- 60

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo que contienen al menos una estructura cíclica. Los ejemplos incluyen ciclohexilo, ciclopentilo, norbomilo, adamantilo y ciclopropilmetilo. Es preferente cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), particularmente ciclopentilo, norbomilo, y adamantilo.

5 El término "alquilenilo" se refiere a un radical alquilo divalente que tiene el número de átomos de carbono designado, es decir (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) significa -CH<sub>2</sub>--; --CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>--; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>--; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>--; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>--; y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>--, y también incluye estructuras divalentes ramificadas tal como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-- y -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)-- , y estructuras divalentes cíclicas tal como, por ejemplo 1,3-ciclopentilo.

10 El término "arileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se establezca lo contrario, un radical de arilo divalente. Son preferentes los radicales de fenilo divalentes, o grupos "fenileno", particularmente radicales de fenilo 1,4-divalente.

15 El término "heteroarileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se establezca lo contrario, un radical heteroarilo divalente. Son preferentes heteroarileno monocíclico de cinco o seis miembros. Son más preferentes los restos heteroarileno que comprenden anillos heteroarilo divalentes seleccionados del grupo que consiste en piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, tiazol, imidazol y oxazol, tal como, por ejemplo pirrol 2,5-divalente, tiófeno, furano, tiazol, oxazol, y imidazol.

20 El término "alcoxi" empleado solo o en combinación con otros términos significa, a menos que se establezca lo contrario, un grupo alquilo que tiene el número designado de átomos de carbono, tal como se define más arriba, conectado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) y los homólogos e isómeros superiores. Son preferentes alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), particularmente etoxi y metoxi.

25 Las cadenas de carbono en los grupos alquilo y alcoxi que pueden aparecer en los compuestos de la invención pueden ser de cadena cíclica, lineal o ramificada, siendo preferentes los de cadena lineal. La expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" de ese modo se extiende a los grupos alquilo que contienen uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis carbonos. La expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" de ese modo se extiende a los grupos alcoxi que contienen uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis carbonos.

El término "hidrocarbilo" se refiere a cualquier resto que comprende solamente hidrógeno y átomos de carbono. El término incluye, por ejemplo, los grupos alquilo, alquenilo, alqueniilo, arilo y bencilo. Son preferentes hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>). Son más preferentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>).

30 El término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término significa, a menos que se establezca lo contrario, un radical de cadena ramificada o lineal estable que consiste en el número establecido de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede ser cuaternizado opcionalmente. El/los heteroátomo/s pueden colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo entre el resto del grupo heteroalquilo y el fragmento al que el mismo está unido, así como unido al átomo de carbono más distal en el grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen: -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>3</sub>.

Los términos "halo" o "halógeno" por sí mismos o como parte de otro sustituyente significan, a menos que se establezca lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "aromático" se refiere a un carbociclo o heterociclo que tiene uno o más anillos poliinsaturados que tienen electrones π (pi) (4n + 2) deslocalizados de carácter aromático. El término "aromático" tiene como objeto incluir no sólo los sistemas anulares que contienen solamente átomos anulares de carbono sino también sistemas que contienen uno o más átomos distintos de carbono como átomos anulares. Los sistemas que contienen uno o más átomos distintos de de carbono pueden conocerse como sistemas "heteroarilo" o "heteroaromáticos". El término "aromático" de ese modo se considera que incluye los sistemas anulares "arilo" y "heteroarilo".

La expresión "acilación electrofílica" se refiere a una reacción de sustitución aromática electrofílica en la que el reactivo electrofílico es un compuesto de carbonilo tal como, por ejemplo, un ácido carboxílico, un haluro de ácido carboxílico es un anhídrido de ácido. La acilación electrofílica es generalmente una acilación de "Friedel Crafts". Una acilación de Friedel Crafts puede caracterizarse por un ácido de Lewis o por un ácido mineral.

50 La expresión "ácido de Lewis" se refiere a una sustancia que actúa como aceptor de pares de electrones. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, Al (alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>3</sub>; AlCl(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, y AlCl<sub>2</sub>(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)).

55 La expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo, o un grupo de átomos, que es desplazado de una molécula como especie estable durante una reacción química, particularmente una reacción de desplazamiento nucleofílica. El grupo saliente toma con el los electrones de unión del enlace que conecta el grupo saliente a la molécula de la que es desplazado. El grupo saliente es generalmente un anión, por ejemplo Cl<sup>-</sup> o CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Un "ácido mineral" es generalmente un ácido fuerte tal como, por ejemplo, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o HNO<sub>3</sub>.

5 El término "arilo" empleado solo o en combinación con otros términos, significa, a menos que se establezca lo contrario, un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos (típicamente uno, dos o tres anillos) en los que dichos anillos pueden estar unidos juntos en una manera pendiente, tal como un bifenilo, o puede estar fusionado, tal como naftaleno. Los ejemplos incluyen fenilo, antracilo, y naftilo que pueden estar sustituidos o no sustituidos. El listado mencionado más arriba de restos de arilo tiene como objeto ser representativo, no restrictivo.

10 El término "heterociclo" o "heterociclilo" o "heterocíclico" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se establezca lo contrario, un sistema anular heterocíclico, policíclico o monocíclico, estable no sustituido o sustituido, que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, y S, y en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el átomo de nitrógeno puede ser cuaternizado opcionalmente. El sistema heterocíclico puede estar unido, a menos que se establezca lo contrario, en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable.

15 Los grupos heterociclilo son inclusivos de los grupos heteroarilo policíclico y monocíclico y grupos monocíclico y policíclico que no son aromáticos, tal como grupos policíclicos y monocíclicos parcialmente saturados, policíclico parcialmente saturados y saturados.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a un heterociclo que tiene carácter aromático, e incluye ambos grupos heteroarilo monocíclicos y grupos heteroarilo policíclicos. Un grupo heteroarilo policíclico puede incluir uno o más anillos que están parcialmente saturados.

20 Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen: piridilo; pirazinilo; pirimidinilo, particularmente 2- y 5-pirimidinilo; piridazinilo; tienilo; furilo; pirrolilo, particularmente 2-pirrolilo y 1-alquil-2-pirrolilo; imidazolilo, particularmente 2-imidazolilo, tiazolilo, particularmente 2-tiazolilo, oxazolilo, particularmente 2-oxazolilo, pirazolilo, particularmente 3- y 5-pirazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

25 Los ejemplos de heterociclos monocíclicos que no son aromáticos incluyen grupos monocíclicos saturados tal como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, pirazolidina, dioxolano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, sulfolano, tetrahidrofurano, tiofano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, homopiperazina, homopiperidina, 1,3-dioxepano, hexametileneóxido y piperidina; y los grupos monocíclicos parcialmente saturados tal como: 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4-dihidropiridina, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, 2,3-dihidropirano, 1,2-dihidrotiazol, 1,2-dihidrooxazol, 1,2-dihidroimidazol y 4,7-dihidro-1,3-dioxepina.

30 Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos incluyen: indolilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo, quinolilo, isoquinolilo, particularmente 1- y 5-isoquinolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, particularmente 2- y 5-quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, coumarina, benzofurilo, particularmente 3-, 4-, 1,5-naftiridinilo, 5-, 6- y 7-benzofurilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotienilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6-, y 7-benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, particularmente 2-benzotiazolilo y 5-benzotiazolilo, purinilo, benzimidazolilo, particularmente 2-benzimidazolilo, benzotiazolilo, tioxantiniilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, tetrahidroquinolilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo; dihidrocoumarinilo; 2,3-dihidrobenzofurilo; 2,3-dihidrobenzothienilo, N-metil-2-indolinilo; y indolinilo.

Los ejemplos de heterociclos policíclicos no aromáticos incluyen: pirrolizidinilo y quinolizidinilo.

40 El listado mencionado más arriba de restos heterocíclicos no aromáticos y restos de heteroarilo tiene como objeto ser representativos, no restrictivos.

45 Los grupos heteroarilo preferentes son 2-, 3- y 4-piridilo; pirazinilo; 2- y 5-1 pirimidinilo; 3-piridazinilo; 2- y 3-tienilo; 2- y 3-furilo; pirrolilo; particularmente N-metilpirrol-2-ilo; 2-imidazolilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, pirazolilo, particularmente 3- y 5-pirazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo, indolilo, particularmente 2-, 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo, cinnolinilo; quinoxalinilo, particularmente 2- y 5-quinoxalinilo; quinazolinilo, particularmente 2-, 5-, 6-, 7- y 8-quinazolinilo; ftalazinilo; 1,8-naftiridinilo; 1,5-naftiridinilo, particularmente 1,5-naftiridin-3-ilo y 1,5-naftiridin-4-ilo; 1,4-benzodioxanilo; coumarinilo; benzofurilo, particularmente 2-, 3-, 5-, 6- y 7-benzofurilo; 1,2-benzisoxazolilo, benzotienilo, particularmente 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, y 7-benzotienilo; benzoxazolilo, benzotiazolilo, particularmente 2-benzotiazolilo y 5-benzotiazolilo, purinilo; benzimidazolilo, particularmente 2-benzimidazolilo, benzotiazolilo, tioxantiniilo; carbazolilo, carbolinilo; y acridinilo, particularmente 6-acridinilo.

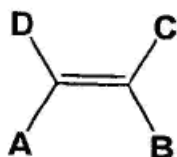
50 Los grupos heteroarilo más preferentes son 2, 3- y 4-piridilo; 2- y 3-tienilo; 2- y 3-furilo; 2-pirrolilo; 2-imidazolilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 2- y 3-indolilo, 2-, y 3-benzofurilo; 3-(1,2-benzisoxazolilo); 2-, y 3-benzotienilo; 2-benzoxazolilo, 1- y 2-benzimidazolilo, 2-, 3- y 4-quinolilo; y 2- y 5-benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo mucho más preferentes son 2- y 3-indolilo, 2- y 3-pirrolilo, 2-, y 3-benzofurilo; y 2-, y 3-benzotienilo.

55 El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos ha reemplazado hidrógeno como sustituyente unido al otro grupo. Para los grupos arilo y heteroarilo, el término "sustituido" se refiere a cualquier nivel de sustitución, a

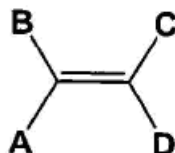
saber mono-, di-, tri-, tetra-, o penta-sustitución, donde dicha sustitución es permitida. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitución puede ser en cualquier posición químicamente accesible.

5 Los sulfuros, sulfonas, sulfóxidos y sulfonamidas  $\alpha,\beta$ -insaturados se caracterizan por isomerismo resultante de la presencia de un enlace doble. Este isomerismo es comúnmente referido como isomerismo cis-trans, pero la convención de denominaciones más amplia empela las designaciones E y Z. Los compuestos se denominan de acuerdo al sistema Cahn-Ingold-Prelog, IUPAC 1974 Recommendations, Sección E: Stereochemistry, in Nomenclature of Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 4 edición, 1992, páginas 127-138. utilizando este sistema de nomenclatura, los cuatro grupos alrededor de un enlace doble son priorizados de acuerdo a una serie de normas. Después, ese isómero con los dos grupos de clasificación superior en el mismo lado del enlace doble es designado Z (por la palabra alemana "zusammen", que significa juntos). El otro isómero, en el que los dos grupos de clasificación superior están en lados opuestos del enlace doble, es designado E (por la palabra alemana "entgegen", que significa "opuesto"). De ese modo si los cuatro grupos en un enlace doble de carbono-carbono son clasificados con A siendo la clasificación inferior y D siendo la superior,  $A > B > C > D$ , los isómeros serían denominados como en el Esquema 1.

15



Configuración Z



Configuración E

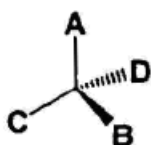
Esquema 1

Los sulfuros, sulfonas, sulfóxidos y sulfonamidas  $\alpha,\beta$ -insaturados (arilo o heteroarilo) en la configuración E se forman selectivamente en el procedimiento de la presente invención.

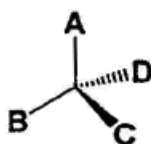
20 Algunos de los sulfuros, sulfonas, sulfóxidos y sulfonamidas de acuerdo a las Fórmulas I y III pueden caracterizarse por isomerismo resultante de la presencia de un centro quiral en X, cuando X es CH y R es distinto que -H. Los compuestos de acuerdo a la Fórmula III tienen un centro quiral en el carbono designado por T. los isómeros resultantes de la presencia de un centro quiral comprenden un par de isómeros no superponibles que se denominan "enantiómeros." Los enantiómeros simples de un compuesto puro son ópticamente activos, es decir, son capaces de rotar el plano de luz polarizada de plano. Los enantiómeros simples son designados de acuerdo al sistema Cahn-Ingold-Prelog. Véase March, Advanced Organic Chemistry, 4° edición., (1992), páginas 109. Una vez que se determina la clasificación de prioridad de los cuatro grupos, la molécula es orientada de manera que el grupo de clasificación inferior es indicado lejos del visor. Después, si el orden de clasificación descendente de los otros grupos procede en sentido de las agujas del reloj, la molécula es designada (R) y si la clasificación descendente de los otros grupos procede en sentido contrario a las agujas del reloj, la molécula es designada (S). En el ejemplo que se muestra en el Esquema 2 más abajo, la clasificación de Cahn-Ingold-Prelog es  $A > B > C > D$ . El átomo de clasificación inferior, D está orientado lejos del visor.

25

30



Configuración (R)



Configuración (S)

Esquema 2

35 A menos que se indique lo contrario, ambas configuraciones absolutas y mezclas de las mismas están incluidas en el alcance de sulfuros, sulfonas, sulfóxidos y sulfonamidas  $\alpha,\beta$ -insaturados (arilo o heteroarilo) de Fórmula I que se pueden preparar de acuerdo al procedimiento de la invención y nuevos compuestos de Fórmula III.

La expresión "sustancialmente libre" del enantiómero (R) o (S), cuando se utiliza para referirse a un compuesto ópticamente activo de acuerdo a la Fórmula III, significa que los enantiómeros (R) y (S) del compuesto han sido separados de manera que la composición es 80% o más en peso de un enantiómero simple. Preferentemente, la composición es 90% o más en peso de un enantiómero simple. Más preferentemente, la composición es 95% o más en peso de un enantiómero simple. Mucho más preferentemente, la composición es 99% o más en peso de un enantiómero simple.

De ese modo, mediante un "enantiómero (R) de un compuesto de acuerdo a la Fórmula III sustancialmente libre del enantiómero (S)" se quiere decir que el compuesto comprende 80% o más en peso de su enantiómero (R) y contiene de la misma manera 20% o menos de su enantiómero (S) como un contaminante, en peso.

Los isómeros ópticos aislados pueden purificarse a partir de mezclas racémicas por técnicas de separación quiral bien conocidas. De acuerdo a dicho procedimiento, una mezcla racémica de un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I, o un intermediario quiral del mismo, se separa en 99% en peso de isómeros ópticos activos puros por HPLC utilizando una columna quiral apropiada, tal como un miembro de la serie de la familia de columnas DAICEL® CHIRALPAIK® (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón). La columna se opera de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Además, los compuestos quirales tal como los alcoholes secundarios de acuerdo a la Fórmula III se pueden preparar por reducción quiral de los compuestos de cetona intermediarios de acuerdo a la Fórmula II. Se ha empleado en forma exitosa la síntesis asimétrica catalítica que utiliza los complejos de metales quirales como precursores catalizadores para reducir cetonas proquirales en los alcoholes secundarios ópticamente activos. Véase, Noyori R., *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Nueva York, Jolm Wiley, 1994, páginas 1-82.

Para los compuestos de acuerdo a la Fórmula III, puede estar presente más de un centro quiral en una molécula, es decir, el átomo de carbono de X cuando X es CH y R es distinto que -H, y el átomo de carbono designado por †. Dos pares de enantiómeros resultan de la presencia de dos centros quirales. Solamente la relación entre los isómeros de imagen espejo se denomina enantiomérica. La relación entre un enantiómero simple y otros isómeros que existen como resultado de centros quirales adicionales se denomina "diastereomérica." Los pares diastereoméricos pueden resolverse por técnicas de separación conocidas incluyendo cromatografía de fase inversa y normal, y cristalización. Los compuestos de la presente invención de acuerdo a la Fórmula III, en los que X es CH y R es distinto que -H, abarcan diastereómeros aislados, por ejemplo, (R,R), (R,S), (S,R), y (S,S); pares diastereoméricos aislados, por ejemplo, (R,R) y (R,S), o (S,R), y (S,S); y todas las mezclas de diastereómeros en cualquier proporción.

La nomenclatura empleada en la presente memoria para proporcionar los nombres sistemáticos para los compuestos divulgados en la presente memoria pueden obtenerse utilizando el paquete de programa informáticos, CHEMDRAW®, CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA 02140.

### Descripción detallada de la invención

La preparación de los compuestos de Fórmula I mediante el procedimiento de la presente invención comprende la reducción de un compuesto de β-cetosulfuro, β-cetosulfóxido, β-cetosulfona, o β-cetosulfonamida de Fórmula II para formar un alcohol secundario de Fórmula III. Esta etapa es seguida por la deshidratación del alcohol de Fórmula III para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula I.

#### A. Reducción de los compuestos de acuerdo a la Fórmula II

La reducción de un compuesto de Fórmula II para producir un alcohol secundario de Fórmula III puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula II con un agente reductor apropiado en condiciones de reacción capaces de reducir en forma selectiva una cetona en el correspondiente alcohol. El agente reductor y condiciones de reacción además pueden seleccionarse para reducir otros restos presentes en el compuesto de Fórmula II si la reducción de dichos restos adicionales sirve para permitir la preparación de un compuesto deseado específico de Fórmula I.

Los agentes reductores apropiados incluyen reactivos de hidruro tal como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio y hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio. La reacción preferentemente se realiza en presencia de un disolvente. Los disolventes apropiados incluyen disolventes orgánicos tal como, por ejemplo dietil éter, t-butilmetil éter, tetrahidrofurano (THF) y tolueno. La reacción preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, mucho más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C.

El compuesto deseado de acuerdo a la Fórmula II puede aislarse a partir de la mezcla de reacción, por ejemplo, añadiendo una fuente de protones apropiada, por ejemplo, agua, ácido acético, HCl acuoso, o NH<sub>4</sub><sup>+</sup>Cl acuoso a la mezcla de reacción para desactivar cualquier reactivo de hidruro restante, hidrolizando las especies de metal intermediario, eliminado los componentes volátiles de la mezcla de reacción al vacío y purificando el residuo, por ejemplo, por separación cromatográfica.

Las condiciones apropiadas para reducir un compuesto de Fórmula II para producir un alcohol secundario de



Fórmula III también incluyen condiciones de hidrogenación catalítica. Los catalizadores apropiados para la hidrogenación catalítica incluyen reactivos de platino, paladio, rutenio y níquel. La reacción preferentemente se realiza en presencia de un disolvente apropiado. Los disolventes apropiados incluyen alcoholes de alquilo tal como metanol y etanol, THF, y dioxano. La reacción preferentemente se realiza en una presión de hidrógeno en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas, más preferentemente de 1 a 3 atmósferas. La reacción preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, mucho más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. El compuesto deseado de acuerdo a la Fórmula II puede aislarse de la mezcla de reacción, por ejemplo, eliminando el catalizador, preferentemente por filtración, concentrando la mezcla de reacción filtrada para formar un residuo, y purificando el residuo, por ejemplo, por separación cromatográfica.

Las condiciones de reacción ejemplares para realizar la hidrogenación catalítica son descritas por R. L. Augustine, Hidrogenación catalítica, Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1965), y Paul N. Rylander, Hidrogenación catalítica in Organic Synthesis, Academic Press, Nueva York (1979) y las referencias citadas en el mismo

La reducción de un compuesto de Fórmula II para producir un alcohol secundario ópticamente activo de Fórmula III puede realizarse utilizando cualquier agente reductor y condiciones de reacción capaces de reducir asimétricamente una cetona en el correspondiente alcohol ópticamente activo. Las reacciones apropiadas incluyen, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un complejo de Rh(I), Ir(1), Ru(II), o lantanoide quiral como un precursor catalizador; hidrógeno; y un auxiliar quiral e hidrogenación enantioselectiva con reactivos tal como, por ejemplo, (+)-B-clorodiisopinocampheilborano o (-)-B-clorodiisopinocampheilborano.

Los auxiliares quirales apropiados para las reducciones catalíticas quirales incluyen, por ejemplo, BINAP (2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) o un análogo del mismo, y PNP (6-difenilfosfinometil)-piridina. Los catalizadores de hidrogenación preferentes incluyen, por ejemplo, Ru-(R)BINAP(Br)<sub>2</sub>, Ru-(R)BINAP(Cl)<sub>2</sub>, Ru-(S)BINAP(Br)<sub>2</sub>, Ru-(S)BINAP(Cl)<sub>2</sub>; Ru-(R)BINAP(OAc)<sub>2</sub>, y Ru-(S)BINAP(OAc)<sub>2</sub>. Una presión de hidrógeno apropiada para la reducción asimétrica preferentemente está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 atmósferas, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 atmósferas. La reacción preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, más preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

#### B. Deshidratación de los compuestos de acuerdo a la Fórmula III

La deshidratación de un compuesto de Fórmula III para producir una sulfona, sulfóxido o sulfonamida  $\alpha,\beta$ -insaturada de Fórmula I puede realizarse mediante la reacción con un agente de deshidratación apropiado en condiciones capaces de lograr dicha deshidratación.

La deshidratación del compuesto de la Fórmula III puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula III con un ácido de Lewis o una mezcla de diferentes ácidos de Lewis. Los v preferentes incluyen eterato de BF<sub>3</sub>, cloruro de aluminio y BCl<sub>3</sub>. La reacción preferentemente se realiza en presencia de un disolvente apropiado, mucho más preferentemente un disolvente que forma un azeotropo de punto de ebullición bajo con agua. Los disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, disolventes no próticos tal como acetato de metilo, acetato de etilo dietil éter, THF, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono.

La reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 25 °C, mucho más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

El producto deseado de Fórmula I puede aislarse de la mezcla de reacción de deshidratación, por ejemplo, eliminado los componentes volátiles de la mezcla de reacción al vacío y purificando el residuo, por ejemplo, por separación cromatográfica.

La deshidratación del alcohol de Fórmula III también puede lograrse derivatizando primero el grupo -OH, por ejemplo por acilación o halogenación, previo a, o durante, la reacción de deshidratación. El alcohol derivatizado de Fórmula III después se hace reaccionar para formar la olefina de Fórmula I por  $\beta$ -eliminación, por ejemplo, deshidrohalogenación. La derivatización del grupo -OH sirve para reemplazar -OH con un grupo saliente que es más reactivo que -OH (por ejemplo, tosilo, mesilo, trifilol, nosilo, cloro, bromo, o yodo) y de ese modo facilita la  $\beta$ -eliminación del -OH derivatizado para producir el enlace doble. Las derivatizaciones apropiadas del grupo -OH de un compuesto de Fórmula III incluyen, por ejemplo, acilación, por ejemplo, acetilación; sulfonilación, por ejemplo, tosilación; y halogenación, por ejemplo cloración.

La acilación del grupo -OH de compuesto un de Fórmula III puede lograrse mediante la reacción del compuesto de la Fórmula III con un agente acilante tal como un anhídrido, por ejemplo, anhídrido acético o un haluro de ácido, por ejemplo, cloruro de acetilo. La reacción de acilación preferentemente se realiza en presencia de un disolvente apropiado. Los disolventes apropiados incluyen disolventes apróticos tal como, por ejemplo, THF o éter.

La sulfonilación del grupo -OH de un compuesto de Fórmula III puede lograrse mediante la reacción del compuesto de la Fórmula III con un agente sulfonilante tal como, por ejemplo, un anhídrido, por ejemplo, anhídrido triflico o un

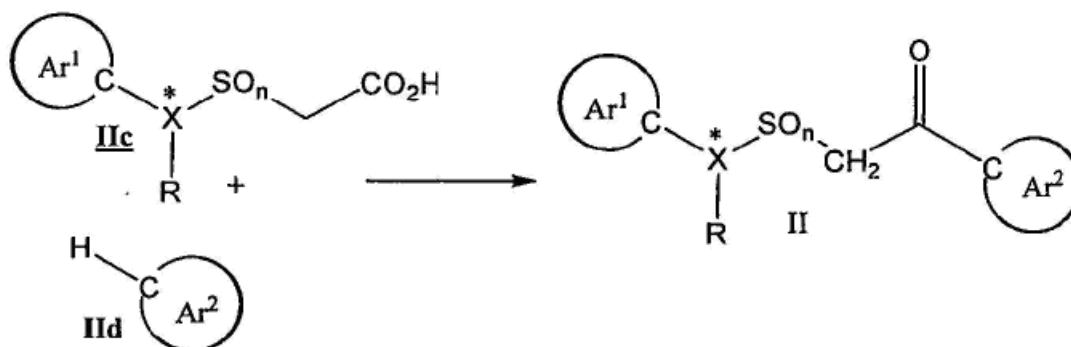
haluro de ácido sulfónico, por ejemplo, cloruro de tosilo. La reacción de sulfonilación preferentemente se realiza en presencia de un disolvente apropiado. Los disolventes apropiados incluyen disolventes apróticos tal como, por ejemplo, THF o éter.

5 La halogenación del grupo -OH de un compuesto de Fórmula III puede lograrse mediante la reacción del compuesto de la Fórmula III con un agente de halogenación tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo u oxiclورو fosforoso. La reacción de halogenación preferentemente se realiza en presencia de un disolvente apropiado. Los disolventes apropiados incluyen disolventes apróticos tal como, por ejemplo, THF o éter. La reacción de halogenación sirve para reemplazar el grupo -OH con un halógeno.

10 La deshidratación de un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, o un compuesto de Fórmula II derivatizado, por acilación, sulfonilación o halogenación, por ejemplo, puede lograrse mediante la reacción con una base tal como trietilamina (TEA), N,N-diisopropil-etilamina (DIEA) o diazabicycloundeceno (DBU). La reacción preferentemente se realiza en presencia de un disolvente apropiado tal como por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, dietil éter, THF, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono. Preferentemente, la reacción se realiza a una temperatura elevada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente a la temperatura de reflujo del disolvente en el que se conduce la reacción.

### C. Preparación de los compuestos de acuerdo a la Fórmula II.

Un procedimiento preferente para la preparación de los compuestos de acuerdo a la Fórmula II es por acilación electrofílica de un compuesto aromático que comprende Ar<sup>2</sup>, de acuerdo al Esquema 3.

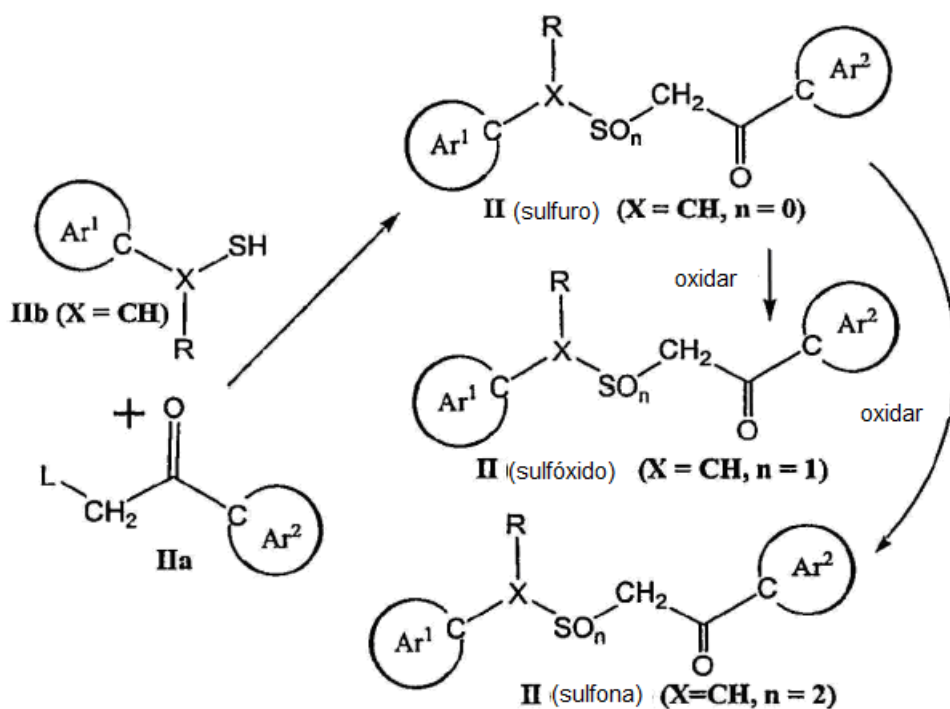


Esquema 3

20 La reacción de un compuesto de Fórmula I Ic y un compuesto de Fórmula I Id preferentemente se realiza, de acuerdo al Esquema 3, añadiendo un ácido de Lewis a una solución de los compuestos reactivos, y calentando la mezcla de reacción resultante hasta una temperatura de reacción apropiada. La reacción preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C. Si el reactivo de la Fórmula I Id es un líquido, el mismo puede emplearse como el disolvente en la reacción. Los compuestos de Fórmula I Id que pueden emplearse como el disolvente en la reacción incluyen benceno, fluorobenceno, clorobenceno y anisol. Si el reactivo de la Fórmula I Id no es apropiado como un disolvente, un disolvente apropiado es preferentemente un disolvente de alto punto de ebullición que no sea reactivo en las condiciones de reacción, por ejemplo, nitrobenzén. Los ácidos de Lewis apropiados incluyen, por ejemplo, AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, y P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

30 Una preparación preferente de los compuestos de sulfuro de acuerdo a la Fórmula II procede tal como se muestra en el Esquema 4, haciendo reaccionar un mercaptano aromático de acuerdo a la Fórmula I Ib y un compuesto de Fórmula I Ia, en el que Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R, y \* se definen como para la Fórmula I, más arriba, y X es CH. Los compuestos de sulfóxido de Fórmula II o compuestos de sulfona de Fórmula II se pueden preparar de acuerdo al Esquema 7, oxidando un compuesto de sulfuro de la Fórmula II (X = CH, n = 0) en el correspondiente sulfóxido o sulfona de acuerdo a la Fórmula II.

35



Esquema 4

La reacción de un compuesto de Fórmula IIa y un compuesto de Fórmula IIb (X = CH), de acuerdo al Esquema 4 preferentemente se realiza poniendo en contacto el compuesto de Fórmula IIa con una sal de adición básica del compuesto de Fórmula IIb (X = CH), preferentemente en presencia de un disolvente apropiado.

- 5 La sales de adición básicas de un compuesto de Fórmula IIb son sales de metales alcali o sales de metales alcalinos térreos. La sal del compuesto de acuerdo a la Fórmula IIb puede prepararse, por ejemplo, poniendo en contacto el compuesto de Fórmula IIb con una solución de una base, por ejemplo hidróxido de sodio en un disolvente apropiado. Los disolventes apropiados incluyen disolventes orgánicos polares que son capaces de solvar la base, preferentemente un de bajo punto de ebullición tal como metanol o etanol. La cantidad de disolvente es preferentemente suficiente para lograr una concentración del compuesto de Fórmula IIb en el intervalo de aproximadamente 0,1M a aproximadamente 0,3M, mucho más preferentemente aproximadamente 0,2M. Preferentemente, se utiliza aproximadamente un equivalente de la base, en base a la cantidad del compuesto de Fórmula IIa. La formación de la sal del compuesto de Fórmula IIb preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C, mucho más preferentemente a aproximadamente 25 °C.

El compuesto de acuerdo a la Fórmula IIa comprende un grupo saliente, L. Los grupos salientes preferentes son halógenos y sulfonatos, por ejemplo, tosilato o mesilato. Preferentemente, el compuesto de Fórmula IIa se añade al compuesto de Fórmula IIb en porciones o en forma continua durante un intervalo de tiempo apropiado. Preferentemente, el intervalo de tiempo es de aproximadamente 2 a aproximadamente 60 minutos, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 minutos. La adición del compuesto de Fórmula IIa preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C, mucho más preferentemente a aproximadamente 25 °C. Cuando se completa la adición, la mezcla de reacción resultante preferentemente se calienta hasta una temperatura de reacción apropiada. Una temperatura apropiada preferentemente está en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, mucho más preferentemente en aproximadamente el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción se mantiene en la temperatura de reacción hasta que se complete la reacción. La determinación de la finalización de la reacción puede realizarse mediante cualquier medio razonable. Preferentemente, la reacción es monitoreada por cromatografía de capa delgada (TLC) o por cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC).

30 Cuando finaliza la reacción, el compuesto de sulfuro de Fórmula II preferentemente se aísla enfriando la mezcla de reacción y vertiendo la mezcla de reacción en hielo o agua con hielo para precipitar el producto. El producto compuesto de sulfuro de Fórmula II después puede separarse, por ejemplo, por filtración y secarse al vacío.

Los compuestos de sulfóxido de Fórmula II y los compuestos de sulfona de Fórmula II se pueden preparar oxidando

el compuesto de sulfuro de Fórmula II. La oxidación en el compuesto de sulfona de Fórmula II puede lograrse mediante la reacción con cualquier agente oxidante y condiciones de reacción capaces de oxidar un sulfuro en una sulfona. Los reactivos oxidantes apropiados para ambas reacciones de oxidación incluyen, por ejemplo, peróxidos tal como, peróxido de hidrógeno, perácidos tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA) y persulfatos tal como OXONE® (peroximonosulfato de potasio). La reacción preferentemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente apropiado. Los disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, agua, ácido acético o disolventes no polares tal como diclorometano (DCM).

La reacción para formar selectivamente un compuesto de sulfóxido de Fórmula II preferentemente se realiza a baja temperatura, más preferentemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C. una reacción para formar el compuesto de sulfóxido de Fórmula II preferentemente se monitorea para finalizar la reacción previo a la apreciable oxidación en la correspondiente sulfona. Cuando finaliza la reacción, la mezcla de reacción puede verse en hielo triturado. Puede recolectarse por filtración un precipitado sólido del producto crudo y recristalizarse a partir de un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, agua caliente para producir el compuesto purificado de sulfóxido de Fórmula II.

La reacción para formar el compuesto de sulfona de Fórmula II puede realizarse a mayor temperatura, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C con un agente oxidante tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno al 30% en ácido acético glacial. Cuando finaliza la reacción, la mezcla de reacción puede enfriarse hasta temperatura ambiente y se vierte en hielo triturado. Un precipitado sólido del producto crudo puede recolectarse por filtración y recristalizarse a partir de un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, agua caliente para producir el compuesto de sulfona purificado de Fórmula II.

#### D. Uso de los grupos protectores en la preparación de los compuestos de la invención

En las reacciones que se describen en la presente memoria para preparar los compuestos de Fórmula I, cualquier grupo reactivo presente puede protegerse durante una reacción por grupos protectores. Un "grupo protector" es una funcionalidad química que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional tal que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido. Ciertos procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo a la presente invención pueden basarse en grupos protectores para bloquear los grupos funcionales reactivos que están presentes en os reactivos. Los ejemplos de grupos reactivos que pueden bloquearse mediante grupos protectores apropiados incluyen los grupos -NH<sub>2</sub> o -OH que pueden estar presentes, por ejemplo, en intermediarios químicos de acuerdo a la Fórmula IIb. Si dichos grupos no fueran bloqueados por grupos protectores apropiados previo a la reacción con un intermediario de acuerdo a la Fórmula IIa, se podrían producir reacciones colaterales no deseadas. Un ejemplo de dicha reacción colateral es que un grupo NH<sub>2</sub> o -OH en el compuesto de Fórmula IIb puede reaccionar con el intermediario de Fórmula IIa además de, y en competencia con el grupo -SH en el compuesto de Fórmula IIb.

De ese modo, el grupo protector puede introducirse previo a llevar a cabo una reacción particular que pueda afectar un grupo químico distinto que uno que se desea. El grupo protector es removido opcionalmente en cualquier punto apropiado .en la síntesis después de la reacción que requirió el uso del grupo protector.

Por ejemplo, en el procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, el producto deseado de Fórmula I puede tener un grupo acetilo en Ar<sup>1</sup>. Si el intermediario de Fórmula II es sustituido por un grupo acetilo y es reducido para formar un intermediario de Fórmula III, el grupo acetilo en Ar<sup>1</sup> será reducido en la reacción. De ese modo, el intermediario de Fórmula II ser prepararía con el grupo acetilo protegido, por ejemplo como un ketal. El ketal será no reactivo en las condiciones requeridas para reducir el intermediario de Fórmula I en un intermediario de Fórmula III.

Los grupos protectores pueden elegirse de cualquier grupo protector que se describe en la literatura o conocido por el químico con experiencia como apropiados para la protección del grupo funcional que debe protegerse. Los grupos protectores pueden introducirse y eliminarse mediante cualquier procedimiento de síntesis química apropiado que se describa en la técnica o sea conocido por el químico con experiencia como apropiado para la eliminación del grupo protector particular. Los procedimientos de eliminación de grupos protectores preferentemente se seleccionan para efectuar la eliminación selectiva del grupo protector con el mínimo efecto en la otra funcionalidad química en la molécula.

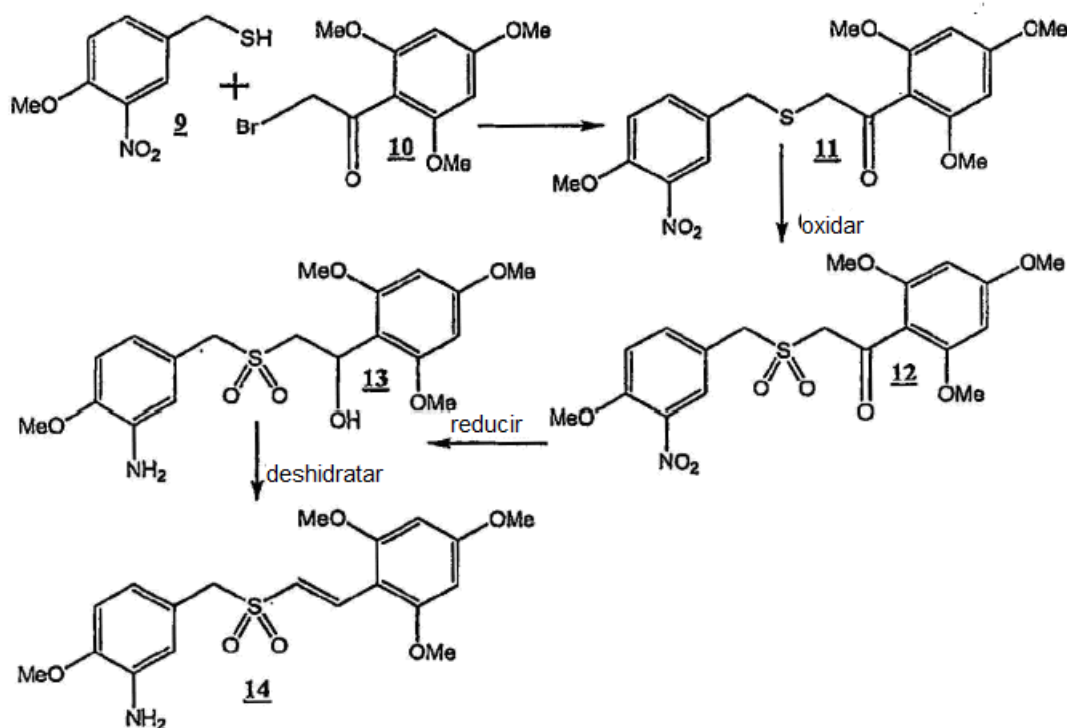
Los grupos protectores para los grupos hidroxilo fenólicos o alcohólicos, incluyen, por ejemplo, acetatos, carbonatos de haloalquilo, éteres de bencilo, alquilsilil éteres, heterociclicil éteres, y metil o alquil éteres. Los grupos protectores para los grupos carboxilo incluyen ésteres de t-butilo, bencilo o metilo. Los grupos protectores para los grupos amina incluyen bencilo, 2,4-dimetoxibencilo, CBZ, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, t-BOC, trifluoroacetilo. Los procedimientos para la eliminación de los grupos protectores hidroxil y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por enzimas, ácidos, bases o metales para CBZ; ácido o yodotrimetilsilano para la eliminación de los grupos t-BOC; hidrogenación para bencilo y CBZ; y fotólisis para o-nitrobenciloxicarbonilo.

Los grupos protectores también pueden incluir diferentes estados de oxidación de un grupo químico. Un ejemplo de dicho grupo protector es un grupo nitro, que puede reducirse fácilmente en un grupo amino. El grupo amino puede

ser reactivo en las condiciones de reacción de una etapa sintética mientras que el grupo nitro correspondiente puede ser inerte a las condiciones de reacción. En dichos casos, la etapa sintética puede realizarse con un grupo nitro en lugar del grupo amino. El grupo nitro puede reducirse en el grupo amino deseado en un punto posterior en la síntesis.

- 5 Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos protectores en Green y Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>o</sup> edición, publicado por John Wiley y Sons, Nueva York (1999) y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Volúmenes 1-8 por John Wiley y Sons (1971-1996).

Un ejemplo de la aplicación de grupos protectores se muestra en el Esquema 5, para la preparación del compuesto (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestiril) sulfonil)metil)-2-metoxibenzenamina 14:



Esquema 5

- 10 De acuerdo al Esquema 5, (4-metoxi-3-nitrofenil)metanotiol 10 (un mercaptano aromático de acuerdo a la Fórmula IIb) se hace reaccionar con 2-bromo-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanon (un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIa) para formar 2-(4-metoxi-3-nitrobenziltio)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanon 11 (un sulfuro de acuerdo a la Fórmula II). Las condiciones de reacción apropiadas para esta reacción son tal como se describen más arriba para la reacción de un compuesto de Fórmula IIa compuesto y un compuesto de Fórmula IIb.

15 El compuesto 11 se hace reaccionar con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en una sulfona, formando de ese modo 2-(4-metoxi-3-nitrobenzilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanon 12 (un compuesto de sulfona de acuerdo a la Fórmula II). Las condiciones de oxidación apropiadas son tal como se describen más arriba para la oxidación de un compuesto de sulfuro de Fórmula II en un compuesto de sulfona de Fórmula II.

- 20 El compuesto 12 se hace reaccionar en condiciones suficientes para reducir el resto cetona en un alcohol secundario formando de ese modo 2-(3-amino-4-metoxibenzilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol, 13 (un compuesto de acuerdo a la Fórmula III) La reducción se realiza en cualquier condición suficiente para reducir el resto cetona del compuesto 12 en un alcohol secundario, y suficiente para reducir el resto nitro del compuesto 12 en una amina. La reducción puede realizarse, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación. La hidrogenación preferentemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente. Los disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, etanol, metanol, THF, y ácido acético. Los catalizadores de hidrogenación apropiados incluyen catalizadores de platino, paladio, níquel y rutenio. La reacción de hidrogenación preferentemente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C, mucho más preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. La reacción de hidrogenación preferentemente se realiza en una presión de hidrógeno en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 atmósferas, más preferentemente de aproximadamente

1 a aproximadamente 10 atmósferas, mucho más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 atmósferas.

Alternativamente, la reducción del resto cetona y el resto nitro del compuesto 12 puede realizarse como etapas de reacción separadas. Por ejemplo, el resto cetona puede reducirse mediante la reacción con un reactivo de hidruro tal como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio y hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio tal como se describe en la presente memoria. Después de la reducción del resto cetona, el resto nitro puede reducirse, por ejemplo por hidrogenación catalítica tal como se describe más arriba, o mediante otro procedimiento tal como, por ejemplo reacción con zinc y ácido acético, o estaño y HCl acuoso, o mediante otros procedimientos de reducción del grupo nitro aromático conocido en la técnica.

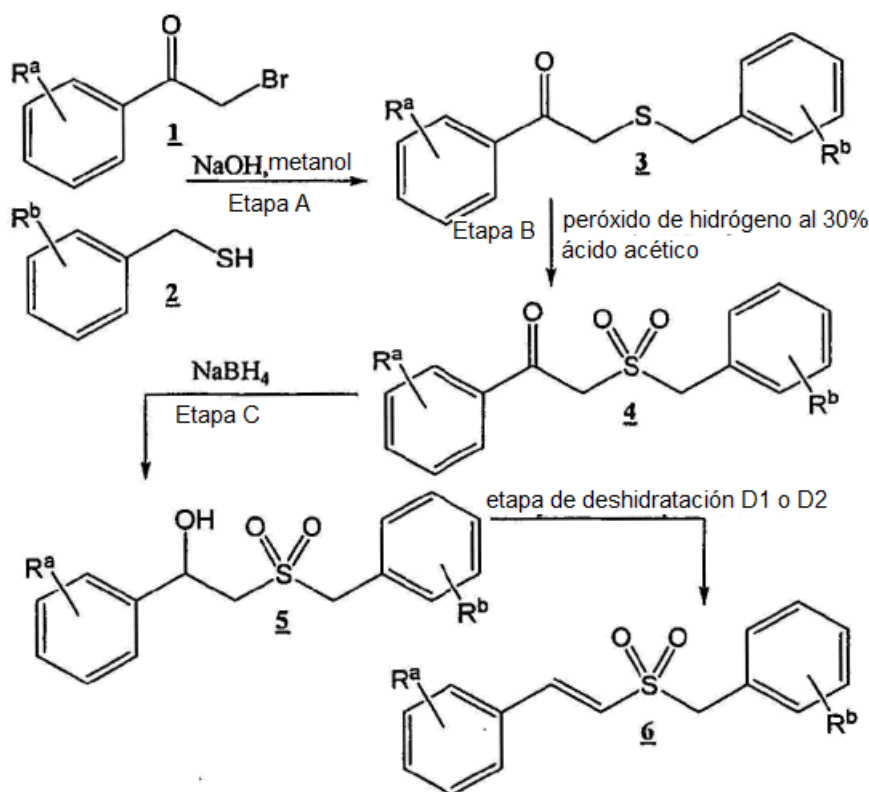
10 El compuesto 13 se hace reaccionar en condiciones suficientes para deshidratar el resto de alcohol secundario del compuesto 13 para formar (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonyl)metil)-2-metoxibenzenamina, 14 (un compuesto de acuerdo a la Fórmula I). Las condiciones apropiadas en las que el compuesto 13 puede deshidratarse para formar el compuesto 14 son tal como se describen más arriba para la deshidratación de un compuesto de Fórmula III para formar un compuesto de Fórmula I.

15 La práctica de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no restrictivos.

### Ejemplos

#### I. Ejemplos 1-6

Los compuestos de acuerdo a la Fórmula I se preparan de acuerdo al Esquema 6:



Esquema 6

#### 20 Etapa A. Preparación de arilmetanosulfuro de fenacilo sustituido 3:

Un mercaptano de bencilo sustituido o bencilo 1 (10 mmol) se añade lentamente a una solución de hidróxido de sodio (10 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente (25 °C) para formar una solución. A esta solución se añade, en porciones, un bromuro de fenacilo sustituido o fenacilo (10 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo con agitación durante 8 horas. La reacción se monitorea por TLC para determinar cuando se finaliza la reacción. Cuando finaliza la reacción, la solución después se enfría hasta temperatura ambiente (25 °C) y se vierte en hielo triturado (aproximadamente 200 g). El producto crudo arilmetanosulfuro de fenacilo 3 precipita y se recolecta por filtración y se seca al vacío. El arilmetanosulfuro de fenacilo se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa B. Preparación de arilmetanosulfona de fenacilo sustituido 4:

5 A una solución de arilmetanosuluro de fenacilo 3 (5g) en ácido acético glacial (40 ml), se añade peróxido de hidrógeno al 30% (10 ml). La solución resultante se agita a temperatura ambiente (25 °C) durante 8 horas. La reacción se monitorea por TLC para determinar cuando se finaliza la reacción. Cuando finaliza la reacción, el sólido después se vierte en hielo triturado (aproximadamente 200 g). Un sólido precipita y se separa por filtración. El sólido separado se recrystaliza a partir de 2-propanol para producir el producto purificado arilmetanosulfona de fenacilo 4. El intermediario arilmetanosulfona de fenacilo 4 es un compuesto de acuerdo a la Fórmula II.

Etapa C. Preparación de 1-aril-2-arilmetanosulfonil-etanol 5:

10 A una solución de arilmetanosulfona de fenacilo 4 (10 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añade borohidruro de sodio (20 mmol). La mezcla resultante se agita durante 8 horas a temperatura ambiente (25 °C). La reacción es monitoreada por TLC para determinar cuando se finaliza la reacción. Después de la finalización de la reacción, se elimina el disolvente al vacío para formar un residuo. Se añade agua (200 ml) al residuo. Se forma un precipitado sólido. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua (3 x 25 ml) y se purifica por cromatografía en columna para producir el producto purificado 1-aril-2-arilmetanosulfonil-etanol 5. El intermediario 1-aril-2-arilmetanosulfonil-etanol 5 es un compuesto de la invención de acuerdo a la Fórmula III.

Etapa D1. Preparación de bencilsulfona de (E)-estirilo 6 (Procedimiento 1):

20 Eterato de trifluoruro de boro (5 mmol) se añade a una solución de anhídrido acético (10 ml) del 1-aril-2-arilmetanosulfonil-etanol 5 (5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agita durante 0,5 horas. La mezcla después se vierte en cloroformo (25 ml). Se separa la capa orgánica. La capa orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 25 ml), y agua (2 x 25 ml). La capa orgánica después se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío para producir un residuo. El residuo se recrystaliza a partir de 2-propanol para producir el producto deseado de bencilsulfona de (E)-estirilo 6.

Etapa D2. Preparación de bencilsulfona de (E)-estirilo 6 (Procedimiento 2):

25 A una solución fría de arilmetanosulfona de fenacilo 4 (5 mmol) en etanol (50 ml), se añade borohidruro de sodio (5 mmol). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente (25 °C). unos pocos cristales de bromocresol azul se añaden como un indicador de pH y la mezcla resultante se calienta hasta temperatura de reflujo y se mantiene a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se añade HCl concentrado en gotas a la solución calentada hasta que el color de la solución cambia a amarillo. Después de someter a reflujo durante 5 horas, la solución se diluye con agua (50 ml). La mezcla diluida se enfría hasta 0 °C y se agita durante 0,5 horas. Se forma un precipitado sólido. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua (2 x 25 ml) y se seca para producir el producto deseado de bencilsulfona de (E)-estirilo 6. El producto de bencilsulfona de (E)-estirilo 6 es un compuesto de acuerdo a la Fórmula I preparado de acuerdo al procedimiento de la invención.

35 Los compuestos de los Ejemplos 1 - 6 se prepararon de acuerdo a los procedimientos de las etapas A, B, C, D1 y D2. La Tabla 1 enumera las arilmetanosulfonas de fenacilo intermediarias 4 que se preparan de acuerdo a la Etapa B como intermediarios en la preparación de los compuestos de los Ejemplos 1-6.

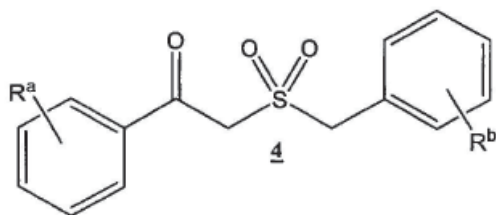
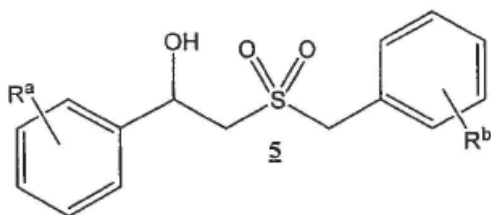


Tabla 1: Intermediarios 4 en la preparación de los compuestos de los Ejemplos 1-6

Ejemplo #	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1	4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	154-156	77
2	H	4-OCH <sub>3</sub>	112-114	82
3	4-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	132-134	69
4	4-F	4-Cl	No realizado	74
5	4-Cl	4-Cl	156-158	82

Ejemplo #	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
6	4-Br	4-Cl	172-174	86

La Tabla 2 enumera los 1-aril-2-arilmetanosulfonil-etanoles intermediarios 5 preparados de acuerdo a la Etapa C como intermediarios en la preparación de los compuestos de los Ejemplos 1-6.



5 Tabla 2: Intermediarios 5 en la preparación de los Compuestos de los Ejemplos 1-6

Ejemplo #	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1	4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	164-166	71
2	H	4-OCH <sub>3</sub>	186-188	68
3	4-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	170-174	62
4	4-F	4-Cl	144-146	74
5	4-Cl	4-Cl	168-169	78
6	4-Br	4-Cl	160-162	70

La Tabla 3 enumera los productos de (E)-estirilbencilsulfona 6 que se prepararon de acuerdo a la Etapa D1.

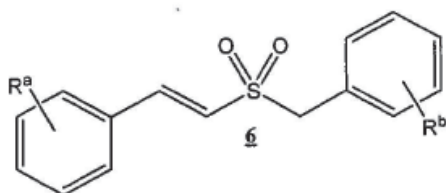


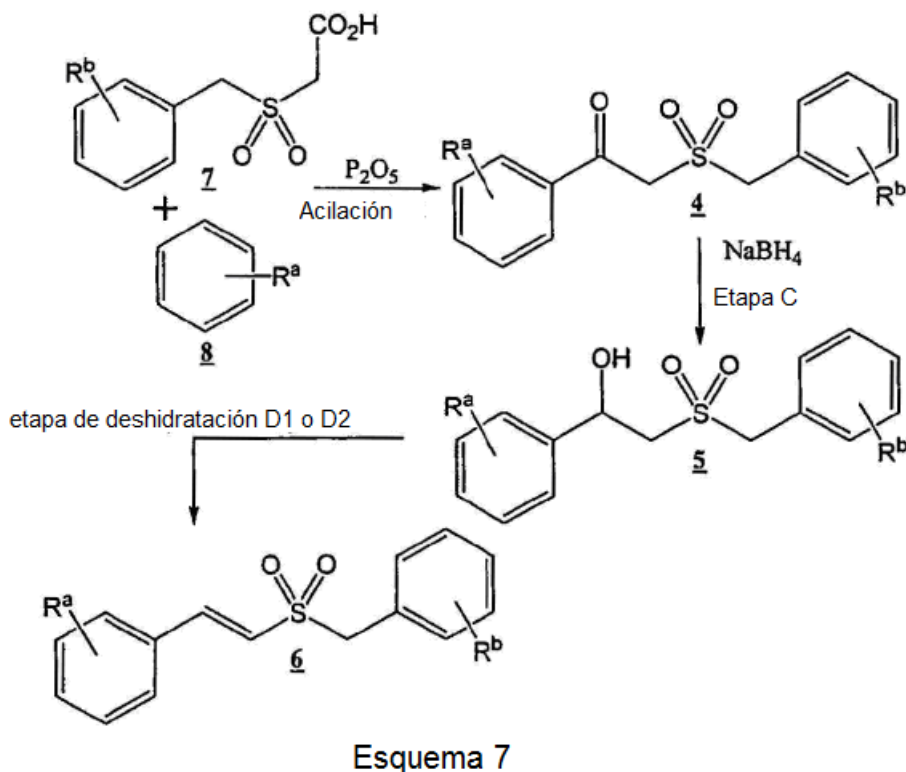
Tabla 3: Compuestos de los Ejemplos 1-6 (6)

Ej. #	Nombre del compuesto	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1	1-((E)-2-(4-metoxibencilsulfonil)vinil)-4-clorobenceno	4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	176-177	64
2	1-((E)-2-(4-metoxibencil-sulfonil)vinil)benceno	H	4-OCH <sub>3</sub>	No realizado	No realizado
3	(E)-1-((4-metoxiestirilsulfonil)-metil)-4-metoxibenceno	4-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	150-152	58
4	(E)-1-((4-fluoroestirilsulfonil)-metil)-4-clorobenceno	4-F	4-Cl	161-162	69
5	(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)-metil)-4-clorobenceno	4-Cl	4-Cl	170-171	61
6	(E)-1-((4-bromoestirilsulfonil)-metil)-4-clorobenceno	4-Br	4-Cl	158-160	72



## H. Ejemplos 7 - 10

Los compuestos de acuerdo a la Fórmula I se preparan alternativamente de acuerdo al Esquema 7, en el que las Etapas C y D1/D2 se realizan de acuerdo a los mismos procedimientos descritos por los Ejemplos 1 - 6:

5 Etapa A2. Preparación de arilmetanosulfona de fenacilo 4

Ácido acético de bencil sulfonil 2 (4.1 mmol) se añade a un compuesto de fenilo 8 (30 ml). A esta mezcla se añade pentóxido fosforoso (4.0 g). La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 81° C y se mantiene a esa temperatura hasta que finaliza la reacción. La reacción es monitoreada por TLC. Cuando finaliza la reacción por análisis de TLC, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente (25 °C). se añade diclorometano (25 ml) a la mezcla de reacción fría. Se forma un precipitado sólido viscoso. El precipitado se separa por filtración. El precipitado se lava con diclorometano (2 x 50 ml). El filtrado y los lavados de diclorometano se combinan y se concentran al vacío para producir un residuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna para producir el compuesto purificado de arilmetanosulfona de fenacilo 4 de acuerdo a la Fórmula II.

La Tabla 4 enumera las arilmetanosulfonas de fenacilo intermeditarias que se preparan de acuerdo a la Etapa A2 como intermediarios químicos.

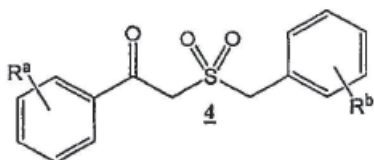


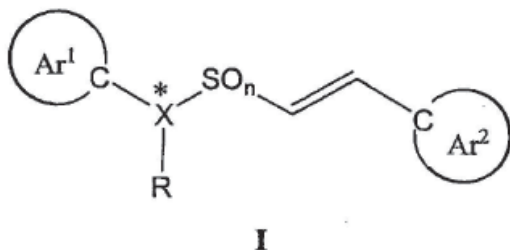
Tabla 4: Intermediario 4 en la preparación de los Compuestos de los Ejemplos 7-10

Ejemplo #	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
7	H	4-F	141-142	88
8	H	4-Cl	150-154	92
9	H	4-I	159-160	83
10	4-F	4-F	148-150	65

Una persona con experiencia en la técnica apreciará fácilmente que la presente invención se adapta bien para llevar a cabo los objetos y obtener los fines y ventajas mencionadas, así como aquellos inherentes a los mismos.

## REIVINDICACIONES

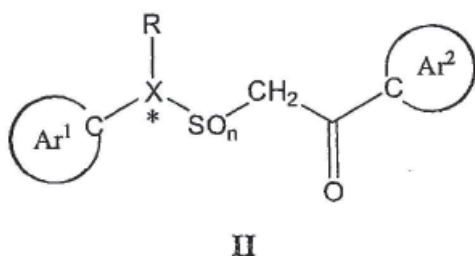
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, o una sal del mismo:



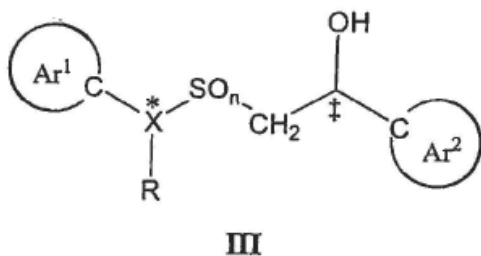
en la que:

- 5  $Ar^1$  y  $Ar^2$  se seleccionan independientemente de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;  
 X es N o CH;  
 n es 0, 1 o 2;  
 R es -H o -hidrocarbilo ( $C_1-C_8$ ); y
- 10 \* indica que, cuando X es CH, y R es distinto que -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono de X es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-;  
 siempre que cuando X es N, después n es 2;  
 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, o una sal del mismo:



- 15 en la que,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , R, n, X y \* son tal como se define más arriba, en condiciones suficientes para reducir el resto cetona del compuesto de Fórmula II en un alcohol secundario, para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula III, o una sal del mismo:



- 20 en la que  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , X, n, \* y R son tal como se define para los compuestos de acuerdo a la Fórmula I, y ‡ indica que la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono designado es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-;
- (b) hacer reaccionar dicho compuesto de acuerdo a la Fórmula III preparado en la etapa (a), o una sal del mismo, en condiciones suficientes para deshidratar el resto de alcohol secundario del compuesto de la Fórmula III para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, o una sal del mismo; y
- 25 (c) aislar dicho compuesto de acuerdo a la Fórmula I formado en la etapa (b), o una sal del mismo,

de la mezcla de reacción de la etapa (b).

2. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, en la que:

los sustituyentes en arilo sustituido y heteroarilo sustituido  $Ar^1$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, -hidrocarbilo ( $C_1-C_8$ ),  $-C(=O)R^2$ ,  $NR^2_2$ ,  $-NHC(=O)R^3$ ,  $-NHOSO_2R^3$ ,  $-NHalquileno (C_2-C_6)-C(=O)R^6$ ,  $-NHCR^2R^4C(=O)R^6$ ,  $C(=O)OR^2$ ,  $-C(=O)NR^2_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-OR^2$ ,  $-OC(=O)R^3$ ,  $-OSO_2R^3$ ,  $-Oalquileno (C_2-C_6)-C(=O)R^6$ ,  $-OCR^2R^4C(=O)R^6$ ,  $-P(=O)(OR_2)_2$ ,  $-OP(=O)(OR_2)_2$ ,  $Oalquileno (C_2-C_6)-N(alquilo (C_1-C_3))_2$ ,  $-NHC(=NH)NHR^2$ , -haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), Ohaloalquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $-N=CH-R^7$ ; y

los sustituyentes en arilo sustituido y heteroarilo sustituido  $Ar^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en - hidrocarbilo ( $C_1-C_8$ ),  $-C(=O)R^2$ , halógeno,  $-NO_2$ ,  $C\equiv N$ ,  $-OR^2$ ,  $-C(=O)OR^2$ ,  $-NR^2_2$ , -haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) y -Ohaloalquilo ( $C_1-C_6$ );

en los que:

cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y -hidrocarbilo ( $C_1-C_8$ );

cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en -hidrocarbilo ( $C_1-C_8$ ), -Ohidrocarbilo ( $C_1-C_8$ ), arilo sustituido y no sustituido, heterocicliclalquilo ( $C_1-C_3$ ) sustituido y no sustituido, heteroarilalquilo ( $C_1-C_3$ ) sustituido y no sustituido, -heteroalquilo ( $C_2-C_{10}$ ), -haloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-CR^2R^4NHR^5$ ,  $NR^2_2$ , -alquileno ( $C_1-C_3$ )  $NH_2$ , -alquileno ( $C_1-C_3$ ) -N(alquilo ( $C_1-C_3$ ))<sub>2</sub>, -perfluoroalquileno ( $C_1-C_3$ )-N(alquilo ( $C_1-C_3$ ))<sub>2</sub>, -alquileno ( $C_1-C_3$ )-N<sup>+</sup>(alquilo ( $C_1-C_3$ ))<sub>3</sub>, -alquileno ( $C_1-C_3$ )-N<sup>+</sup>( $CH_2CH_2OH$ )<sub>3</sub>, -alquileno ( $C_1-C_3$ )- $OR^2$ , -alquileno ( $C_1-C_4$ )- $CO_2R^2$ , -alquileno ( $C_1-C_4$ )- $C(=O)$ halógeno, haloalquilo ( $C_1-C_3$ )-, -alquileno ( $C_1-C_3$ )- $C(=O)$ alquilo ( $C_1-C_3$ ), y -perfluoroalquileno ( $C_1-C_4$ )- $CO_2R^2$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)(=NH)$ ,  $-CH_2C(=O)NH_2$ ,  $-CH_2CO_2R^2$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-(CH_2)_2C(=O)-NH_2$ ,  $-(CH_2)_2CO_2R^2$ ,  $-CH_2$ (2-imidazolilo),  $-(CH_2)_4-NH_2$ ,  $-(CH_2)_2-S-CH_3$ , fenilo,  $-CH_2$ -fenilo,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_3$ ,  $-CH_2$ (3-indolilo), y  $-CH_2$ (4-hidroxifenilo);

cada  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H,  $-C(=O)$ hidrocarbilo ( $C_1-C_7$ ) y un residuo peptídico unido al término carboxi que contiene de 1 a 3 aminoácidos en el que el grupo terminal amino del residuo peptídico está presente como un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)$ alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHalquilo (C_1-C_6)$ ,  $-N(alquilo (C_1-C_6))_2$  y  $-NHC(=O)$ Ohidrocarbilo ( $C_1-C_7$ );

cada  $R^6$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  $-OR^2$ ,  $-NR^2_2$ , y un residuo peptídico unido al término amino que contiene de 1 a 3 aminoácidos en el que el grupo carboxilo amino del residuo peptídico está presente como un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en  $-CO_2R^2$  y  $-C(=O)NR^2_2$ ; y

cada  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;

en el que el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal, ramificada o cíclica; y

el término "alquileno" se refiere a un radical alquilo divalente e incluye estructuras divalentes ramificadas y estructuras divalentes cíclicas; y

siempre que el mayor número de sustituyentes en  $Ar^1$  y  $Ar^2$  sea igual al número de átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo al que los sustituyentes están unidos.

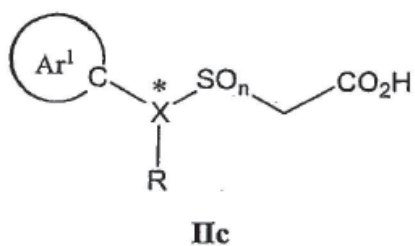
3. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, en el que el compuesto de acuerdo a la Fórmula II comprende al menos un grupo nitro como sustituyente en al menos uno de  $Ar^1$  y  $Ar^2$ .

4. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 3, que además comprende la etapa de reducir el grupo nitro en una amina.

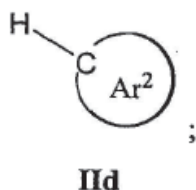
5. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 3, en el que las condiciones de reacción en la etapa (a) que son suficientes para reducir el resto cetona del compuesto de Fórmula II en un alcohol secundario son también suficientes para reducir el grupo nitro en una amina.

6. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, en el que el compuesto de acuerdo a la Fórmula II, o una sal del mismo, se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIe, o una sal del mismo:



en la que Ar<sup>1</sup>, X, R, \* y n son tal como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIc, o una sal del mismo:



5 en la que Ar<sup>2</sup> es tal como se define en la reivindicación 1, en condiciones apropiadas para la acilación electrofílica del anillo aromático de Ar<sup>2</sup>; y

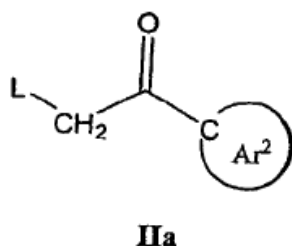
(b) aislar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, o una sal del mismo, a partir de los productos de reacción de la etapa (a).

7. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, en el que X es CH.

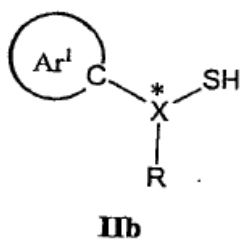
10 8. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 7, en el que n es 0.

9. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 8, en el que el compuesto de Fórmula II, o una sal del mismo, se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a Fórmula IIa, o una sal del mismo:



15 en la que Ar<sup>2</sup> se selecciona de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido, y L es un grupo saliente, con un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIa, o una sal del mismo:



en la que:

20 Ar<sup>1</sup> se selecciona de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;

X es CH;

R es -H o -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y

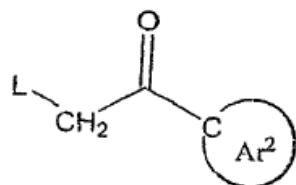
\* indica que, cuando R es distinto que -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono de X es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-;

para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, donde X es CH y n es 0, o una sal del mismo.

5 10. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 7, en el que n es 1.

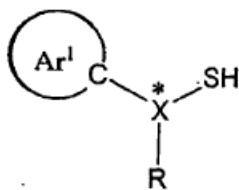
11. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 10 en el que el compuesto de Fórmula II, o una sal del mismo, se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIa, o una sal del mismo:



IIa

10 en la que Ar<sup>2</sup> se selecciona de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido, y L es un grupo saliente, con un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIb, o una sal del mismo



IIb

en la que Ar<sup>1</sup> se selecciona de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;

X es CH;

15 R es -H o -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y

\* indica que, cuando R es distinto que -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono de X es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-, para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, o una sal del mismo; y

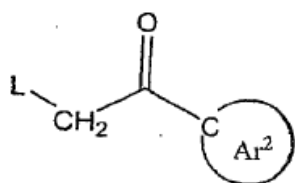
(b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo a la Fórmula II formado en la etapa (a), o una sal del mismo, con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en un sulfóxido para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 1, o una sal del mismo

20

12. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 7, en el que n es 2.

13. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 12, en el que el compuesto de Fórmula II, o una sal del mismo, se prepara mediante las etapas de:

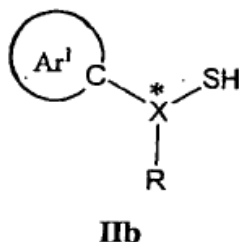
(a) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo a la Fórmula IIa, o una sal del mismo:



IIa

25

en la que Ar<sup>2</sup> se selecciona de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido, y L es un grupo saliente, con un compuesto de acuerdo a la Fórmula Ub, o una sal del mismo



en la que Ar<sup>1</sup> se selecciona de arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo sustituido y no sustituido;

X es CH;

R es -H o -hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y

- 5 \* indica que, cuando R es distinto que -H, la configuración de los sustituyentes en el átomo de carbono de X es (R)-, (S)- o cualquier mezcla de (R)- y (S)-, para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, o una sal del mismo; y

(b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo a la Fórmula II formado en la etapa (a), o una sal del mismo, con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en una sulfona para formar un compuesto de acuerdo a la Fórmula II, en la que X es CH y n es 2 o una sal del mismo.

- 10 14. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, en el que el compuesto preparado de acuerdo a la Fórmula I es seleccionado del grupo que consiste en:

(E)-5-(2,4,6-trimetoxiestirilsulfonamido)-2-metoxifenol;

5-(((1E)-2-(2,4,6-trimetoxi-fenilvinil)sulfonil)amino)-2-metoxifenilamina;

2-[5-(((1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenilvinil)sulfonil)amino)-2-metoxi-fenilamino]ácido acético;

- 15 (E)-N-fenil-4-fluoroestirilsulfonamida; (E)-N-fenil-4-yodoestirilsulfonamida; (E)-N-fenil-4-cloroestirilsulfonamida;

(E)-N-4-metoxifenil-4-cloroestirilsulfonamida; (E)-N-4-metoxifenil-estirilsulfonamida;

(E)-N-4-metoxifenil-4-metoxiestirilsulfonamida; (E)-N-4-clorofenil-4-cloroestirilsulfonamida;

(E)-N-4-clorofenil-4-fluoroestirilsulfonamida; (E)-N-4-clorofenil-4-bromoestirilsulfonamida;

(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenol; ácido

- 20 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)propanoico;

(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxibenzenamina; ácido

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético;

1-((E)-2-(bencilsulfonilvinil)-4-fluorobenceno; 1-((E)-2-(bencilsulfonilvinil)-4-yodobenceno;

- 25 1-((E)-2-(bencilsulfonilvinil)-4-clorobenceno; (E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metil)-4-metoxibenceno;

(E)-1-metoxi-4-((estirilsulfonil)metil)benceno; (E)-1-((4-metoxiestirilsulfonil)metil)-4-metoxibenceno;

(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metil)-4-clorobenceno; (E)-1-((4-fluoroestirilsulfonil)metil)-4-clorobenceno;

(E)-1-((4-bromoestirilsulfonil)metil)-4-clorobenceno; ácido

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético;

(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenol; ácido

- 30 (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)propanoico; (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-

2-metoxibenzenamina; ácido (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético;

1-((E)-2-(bencilsulfonilvinil)-4-fluorobenceno; 1-((E)-2-(bencilsulfonilvinil)-4-yodobenceno;

- 35 1-((E)-2-(bencilsulfonilvinil)-4-clorobenceno; (E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metil)-4-metoxibenceno;

(E)-1-metoxi-4-((estirilsulfonil)metil)benceno; (E)-1-((4-metoxiestirilsulfonil)metil)-4-metoxibenceno;

(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metil)-4-clorobenceno; (E)-1-((4-fluoroestirilsulfonil)metil)-4-clorobenceno;

(E)-1-((4-bromoestirilsulfonil)metil)-4-clorobenceno; ácido

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético; y sales de los mismos.

15. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 1, en el que el compuesto preparado de acuerdo a la Fórmula I es seleccionado del grupo que consiste en:

- 40 (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metil)-2-metoxifenol; ácido

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)-metil)-2-metoxifenilamino)propanoico;

(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metil)-2-metoxibenzenamina; ácido

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)-metil)-2-metoxifenilamino)acético; (E)-(4-fluoroestiril)(bencil)sulfano;

- 45 (E)-(4-yodoestiril)(bencil)sulfano; (E)-(4-cloroestiril)(bencil)sulfano; (E)-(4-cloroestiril)(4-metoxibencil)sulfano;

(E)-(4-metoxibencil)(estiril)sulfano; (E)-(4-metoxibencil)(4-metoxiestiril)sulfano;

(E)-(4-clorobencil)(4-cloroestiril)sulfano; (E)-(4-clorobencil)(4-fluoroestiril)sulfano;

(E)-(4-bromoestiril)(4-clorobencil)sulfano; ácido (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metil)-2-metoxifenilamino)-2-fenilacético; y sales de los mismos.

16. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 5 para preparar el compuesto de Fórmula I,

(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxibenzenamina, o una sal del mismo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 5 (a) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II 2-(4-metoxi-3-nitrobencilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona en condiciones suficientes para reducir el resto cetona de dicho compuesto de Fórmula II en un alcohol secundario, y suficientes para reducir el resto nitro de dicho compuesto de Fórmula II en una amina, para formar el compuesto de Fórmula III, 2-(3-amino-4-metoxibencilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol, o una sal del mismo; y.
- 10 (b) hacer reaccionar 2-(3-amino-4-metoxibencilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol formado en la etapa (a) en condiciones suficientes para deshidratar el resto de alcohol secundario de dicho compuesto de Fórmula III para formar el compuesto de Fórmula I, (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxibenzenamina, o una sal del mismo;
- en la que:
- dicha 2-(4-metoxi-3-nitrobencilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de:
- 15 (c) hacer reaccionar 4-metoxi-3-nitrofenil)metanotiol, o una sal del mismo; con 2-bromo-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona o 2-cloro-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona, para formar 2-(4-metoxi-3-nitrobenciltio)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona; y
- 20 (d) hacer reaccionar 2-(4-metoxi-3-nitrobenciltio)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona formada en la etapa (c) con un agente oxidante capaz de oxidar un sulfuro en una sulfona, para formar dicha 2-(4-metoxi-3-nitrobencilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona.