

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 470**

51 Int. Cl.:

**C07C 323/52** (2006.01) **C07D 211/46** (2006.01)

**A61K 31/10** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07C 323/00** (2006.01)

**C07D 295/18** (2006.01)

**C07C 317/44** (2006.01)

**C07D 311/74** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 335/06** (2006.01)

**C07D 207/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2005 E 05738419 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 1745015**

54 Título: **Derivados aromáticos bicíclicos de sulfínil**

30 Prioridad:

**13.04.2004 EP 04290985**

**07.05.2004 US 568965 P**

**12.04.2005 US 104237**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.04.2016**

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (50.0%)**  
**41 Moores Road, P.O.Box 4011**  
**Frazer, PA 19355, US y**  
**TEVA SANTÉ (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BACON, EDWARD R.;**  
**CHATTERJEE, SANKAR;**  
**IQBAL, MOHAMED;**  
**LESUR, BRIGITTE y**  
**LOUVET, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 568 470 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

## DERIVADOS AROMÁTICOS BICÍCLICOS DE SULFINIL

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones químicas, procedimientos para la preparación de los mismos y usos de la composición. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que incluyen tioacetamidas sustituidas, y su uso en el tratamiento de enfermedades, tales como somnolencia excesiva, la promoción y / o mejora de vigilia (preferentemente mejora de la vigilia en pacientes con excesiva somnolencia asociada a narcolepsia, apnea del sueño (sueño obstructivo preferiblemente de apnealhipopnea) y el trastorno por turnos), el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, la isquemia cerebral, apoplejía, trastornos de la alimentación, déficit de atención trastorno ("ADD"), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad ("ADHD"), la depresión, la esquizofrenia, la fatiga (preferentemente fatiga asociada a cáncer o enfermedades neurológicas, tales como la esclerosis múltiple y síndrome de fatiga crónica), la estimulación de apetito y aumento de peso y la mejora de la disfunción cognitiva.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los compuestos descritos en este documento están relacionados con análogos químicos y biológicos de modafinilo. El modafinilo,  $C_{15}H_{15}NO_2S$ , también conocido como 2- (benzhidriilsulfinil) acetamida, o 2 - [(difenilmetil) sulfonil] acetamida, un acetamida sintético derivado con actividad de promoción de atención, ha sido descrito en la patente francesa No. 78 05 510 y en la Patente de EE.UU. No. 4.177.290 ("la patente 290"). Ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos para su uso en el tratamiento de excesiva somnolencia diurna asociada con la narcolepsia. Los métodos para preparar modafinilo y varios derivados se describen en la Patente '290. El isómero levógiro de modafinilo, junto con derivados de modafinilo adicionales se describen en la Patente de EE.UU. No. 4.927.855, y se informa que son útiles para el tratamiento de hipersomnia, depresión, enfermedad de Alzheimer y que tiene actividad hacia los síntomas de demencia y pérdida de memoria, especialmente en los ancianos.

20 El modafinilo se ha descrito también como un agente útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (patente de EE.UU. nº 5.180.745); en la protección del tejido cerebral de la isquemia (patente de EE.UU. nº 5.391.576); en el tratamiento de orina y incontinencia fecal (patente de EE.UU. Nº 5.401.776); y en el tratamiento de apneas del sueño y trastornos de origen central (patente de EE.UU. nº 5.612.379). Además, el modafinilo puede ser utilizado en el tratamiento de trastornos de la alimentación, y para promover el aumento de peso o estimular el apetito en seres humanos o animales (patente de EE.UU. nº 6.455.588), y en el tratamiento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (patente de EE.UU. nº 6.346.548), y la fatiga, especialmente fatiga asociada con esclerosis múltiple (patente de EE.UU. nº 6.488.164). EE.UU. Pat. No. 4.066.686 describe varios derivados de benzhidriilsulphinil como de utilidad en la terapia para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

30 Varias solicitudes de patente publicadas describen formas derivadas de modafinilo y el uso de derivados de modafinilo en el tratamiento de diversos trastornos. Por ejemplo, la publicación PCT WO 99/25329 describe diversos análogos de fenilo sustituidos de modafinilo como útiles para el tratamiento de la somnolencia inducida por fármacos, especialmente somnolencia asociada con la administración de morfina a pacientes con cáncer. La patente de EE.UU. No. 5.719.168 y Publicación PCT Nº 95/01171 describe derivados de modafinilo que son útiles para modificar el comportamiento de alimentación. La publicación PCT nº 02/10125 describe varios derivados de modafinilo de modafinil, junto con varias formas polimórficas de modafinilo.

35 Otras publicaciones que describen derivados de modafinilo incluyen las patentes de EE.UU. No. 6.492.396, y PCT Publ. No. WO 02/10125.

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

45 La patente de EE.UU. Nºs. 4.980.372 y 4.935.240 describen derivados de ácido de benzoilaminofenoxibutanoico. En particular, los derivados de sulfuro de modafinil que contiene un fenilo y fenilo sustituido enlazador entre el sulfuro y carbonilo, y un arilo sustituido en la posición de amida terminal, se dan a conocer.

50 Otros derivados de modafinilo se han descrito en el que el fenilo terminal de grupos están limitados por un grupo de enlace. Por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 5.563.169 se informa de ciertos derivados de xantenilo y tiaxantenil que tienen un arilo sustituido en la posición de amida terminal.

55 Otros derivados de xantenilo y tiaxantenil se describen en Annis, I; Barany, G. Pept. Proc. Am. Pept. Symp. 15 (Fecha de la reunión 1997) 343-344, 1999 (preparación de un derivado de xantenilo de reactivo de Eliman, útil

como un reactivo en la síntesis de péptidos); Han, Y.; Barany, O. J. Org. Chem, **1997**, 62, 3841 a 3848 (preparación de derivados de cisteína protegida de S-xantenilo, útil como un reactivo en la síntesis de péptidos).; y El-Sakka, I.A., et al. Arch. Pharm. (Weinheim), **1994**, 327, 133-135 (derivados de tiaxantenol del ácido tioglicólico).

5 Por lo tanto, hay una necesidad de nuevas clases de compuestos que poseen propiedades beneficiosas similares a la de modafinilo. Se ha descubierto que una clase de compuestos, denominada en este documento como tioacetamidas sustituidas, son útiles como agentes para tratar o prevenir diversas enfermedades o trastornos descritos en este documento.

## 10 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención en un aspecto se refiere a compuestos novedosos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, tales como somnolencia excesiva, la promoción y / o mejora de la vigilia (preferentemente mejora de la vigilia en pacientes con somnolencia excesiva asociada a narcolepsia, apnea del sueño (preferiblemente apneaihypopnea obstructiva de sueño) y el trastorno por turnos), el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la isquemia cerebral, apoplejía, trastornos de la alimentación, trastorno de déficit de atención ("ADD"), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad ("ADHD"), la depresión, la esquizofrenia, la fatiga (preferentemente fatiga asociada con el cáncer o enfermedades neurológicas, tales como la esclerosis múltiple y síndrome de fatiga crónica), la estimulación de apetito y aumento de peso y la mejora de la disfunción cognitiva.

Estos compuestos tienen la estructura:



30 y sus formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos, en donde los miembros constituyentes se definen *infra*.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En aún otro aspecto, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en métodos de prevención o tratamiento de las enfermedades o trastornos descritos en este documento.

## 40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (A) tal como se define en la reclamación 18 y 21 para las utilidades proporcionadas en las reclamaciones 18 y 21:



50

(A)

55 y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



65

(I)

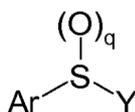
como se define en la reclamación I

y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

5

También se describen compuestos de fórmula (II):

10



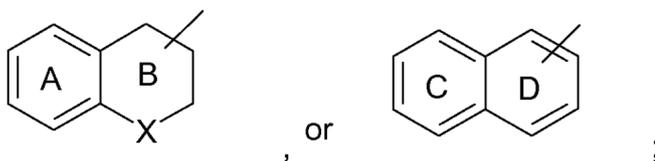
(II)

15

donde

Ar es

20



25

en la que X es un enlace, CH<sub>2</sub>, O, S(O)<sub>y</sub>, o NR<sup>10</sup>; los anillos A, C y D están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, o OR<sup>25</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y C(=O)R<sup>22</sup>;

30

el anillo B está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y fenilo; Y es (alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -R<sup>1</sup>;

en el que dicho grupo alquileno está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos de R<sup>20</sup>;

35

R<sup>1</sup> es NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NR<sup>21</sup>C(=O)R<sup>14</sup>, C(=O)R<sup>15</sup>, COOH, CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, OC(=O)R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(=O)NR<sup>21</sup>OR<sup>14</sup>, C(=N)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, OC(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NR<sup>21</sup>C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, o PO(OR<sup>21</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(=O)R<sup>15</sup>, y S(O)R<sup>14</sup>; donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R<sup>20</sup>;

R<sup>11</sup> en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>; en el que dichos grupos de alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos de R<sup>20</sup>;

40

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos,

formar un heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

en el que dichos grupos de alquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sup>20</sup>;

45

R<sup>14</sup> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>, arilo C<sup>6</sup>-C<sup>10</sup>, y arilalquilo; en el que dichos grupos de alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sup>20</sup>;

R<sup>15</sup> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>, arilo C<sup>6</sup>-C<sup>10</sup>, arilalquilo, y heteroarilo; en el que dichos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y grupos están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sup>20</sup>;

50

R<sup>20</sup> en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, OR<sup>25</sup>, O (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquileno) OR<sup>21</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, =O, C(=O)R<sup>22</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, OC(=O)R<sup>22</sup>, C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>21</sup>C(=O)R<sup>22</sup>, NR<sup>21</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, OC(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>21</sup>C(=O)R<sup>22</sup>, NR<sup>21</sup>C(=S)R<sup>22</sup> y S(O)R<sup>22</sup>;

R<sup>21</sup> en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>22</sup> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y fenilo;

55

R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

alquilo o R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos,

formar un heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

R<sup>25</sup> en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después del grupo de hidroxilo del grupo carboxilo se elimina;

60

q es 0, 1, o 2;

y es 0, 1, o 2;

con las siguientes salvedades:

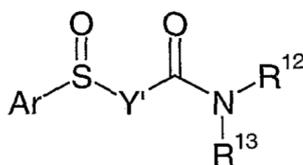
65

1. cuando X es CH<sub>2</sub> o O y Y es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo-C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, entonces q debe ser 1 o 2;
2. cuando Ar es naftilo, e Y es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo-C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, a continuación, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> y no pueden ambos ser H;
3. cuando Ar es naftilo e Y es C<sub>1</sub>, C<sub>6</sub> alquilo-COOR, en el que R es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, entonces q debe ser 1 o 2;

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

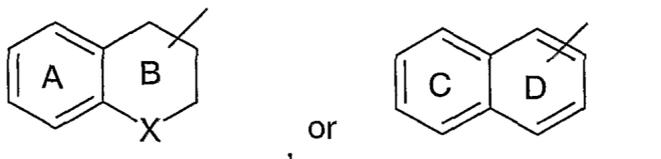
5 En algunos compuestos de fórmula (II), cuando Ar es naftilo, e Y es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, entonces uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> deben ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con al menos un OR<sup>21</sup> o C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> grupo o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo de pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo sustituido con OR<sup>21</sup>, C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, o alquilo-C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>21</sup>. En algunos compuestos, cuando Ar es naftilo e Y es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo-C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, entonces el naftilo debe ser no sustituido. En algunos compuestos, cuando Ar es naftilo e Y es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo-C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, entonces uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> deben ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido por al menos un OR<sup>21</sup> o grupo C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>. En algunos compuestos, cuando Ar es naftilo, entonces Y no puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-COOR, donde R es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

También se describen compuestos de fórmula (III):



(III)

en la que Ar es



en la que X es un enlace, CH<sub>2</sub>, O, S(O), o los anillos A, C y D están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados

entre F, Cl, Br, I, OR<sub>21</sub>, o OR<sub>25</sub>, NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NNOH, NO<sub>2</sub>, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y C(=O)R<sub>22</sub>;

el anillo B está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y fenilo;

Y' es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>10</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(=O)R<sub>15</sub> y S(O)R<sub>14</sub>; R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

en el que dichos grupos de alquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>14</sub> en cada aparición es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>15</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y bencilo; en el que dichos grupos de alquilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>20</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR<sub>21</sub>, OR<sub>25</sub>, O(alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)OR<sub>21</sub>, NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, =O, C(=O)R<sub>22</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>, OC(=O)R<sub>22</sub>, C(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>,

NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, OC(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>C(=S)R<sub>22</sub> y S(O)<sub>q</sub>R<sub>22</sub>;

R<sub>21</sub> en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>22</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y fenilo;

R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

R<sub>25</sub> en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de la eliminación del grupo hidroxilo del grupo carboxilo;

q es 0,1 o 2;

y es 0,1 o 2;

con la condición de que cuando Ar es naftilo, a continuación, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> no pueden ser ambos H;

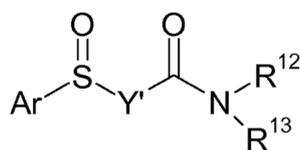
y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

65 En algunos compuestos de fórmula (III), cuando Ar es naftilo, entonces uno de R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> deben ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido por al menos un OR<sub>21</sub> o grupo C(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con el nitrógeno al

que están unidos, forman un piperidinilo, piperazinilo o anillo pirrolidinilo sustituido por OR21, C (= O) N (R21)2, o C (= O) R21. En algunos compuestos, cuando Ar es naftilo, entonces el naftilo debe ser no sustituido.

5 También se describen compuestos de fórmula (TV):

10



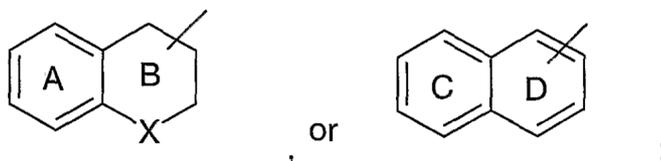
15

(IV)

donde

20 Ar es

25



30

en la que X es un enlace, CH2, O, S, o S (O); los anillos A, C y D están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR21, OR25, NR23R24, NHOH, NO2, CN, alquilo C1-C6 y C (= O) R22;

el anillo B está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre alquilo C1-C4, y fenilo;

Y' es alquileno C1-C4, en el que dicho grupo alquileno está opcionalmente sustituido por un grupo R20;

35

R12 y R13 en cada aparición se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo C1-C6 en el que dicho grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos CN, OR21, O (CH2) 1-4OR21, C (=O)N(R21)2, o grupos de piridilo, o R12 y R13, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un, piperidinilo, piperazinilo o anillo pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con OR21, C(=O)N(R21)2, o C(=O)R21;

40

R20 en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, y OR21 o OR25, NR23R24, NHOH, NO2, CN o CF3;

R21 en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C1-C6; R22 en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, y fenilo;

R23 y R24 en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C1-C5, o R23 y R24, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

45

R25 cada vez que aparece es independientemente el residuo de un aminoácido después de que el grupo hidroxilo del grupo carboxilo se elimina;

con la condición de que cuando Ar es naftilo, entonces R12 y R13 no pueden ambos ser H;

y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

50

En algunos compuestos de fórmula (IV), cuando Ar es naftilo, entonces uno de R12 y R13 debe ser alquilo C1-C6, o alquilo C1-C6 sustituido con al menos un OR21 o grupo C(=O)NR23R24, o R12 y R13, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo sustituido en el anillo con OR21, C(=O)N(R21)2, o C(=O)R21. En algunos compuestos, cuando Ar es naftilo, entonces el naftilo debe ser no sustituido.

55

Se dan a conocer compuestos de fórmula (IV) en la que X es un enlace; q es 1; Y' es (alquileno C1-C2), o Y' es CH2, o Y' es CH2CH2; R12 y R13 en cada aparición se seleccionan independientemente de H, alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido por un CN, OR21, grupo O(CH2)1-4OR21, o R12 y R13, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un, piperidinilo, piperazinilo o anillo pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por OR21, C(=O)N(R21)2, o grupo C(=O)R21, o forman un anillo de pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por C(=O)N(R21)2; un anillo de piperidinilo, opcionalmente sustituido por OR21; o un anillo de piperazinilo, opcionalmente sustituido por C(=O)R21.

60

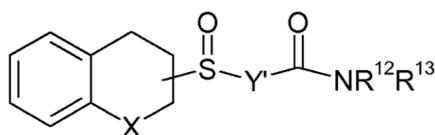
Se dan a conocer compuestos de fórmula (IV) en la que X es CH2; q es 1; Y' es CH2; R12 y R13 en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C1-C6, o R12 y R13, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo.

65

Se dan a conocer compuestos de fórmula (IV) en la que X es O; q es 1; Y' es CH<sub>2</sub>; R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho grupo de alquilo puede estar opcionalmente sustituido con piridilo, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo.

Se dan a conocer compuestos de fórmula (IV) en la que X es S o S = O; q es 1; Y' es CH<sub>2</sub>; R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho grupo de alquilo puede estar opcionalmente sustituido por OR<sub>21</sub> o uno o dos grupos C(=O)N(R<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con C(=O)N(R<sub>21</sub>)<sub>2</sub>.

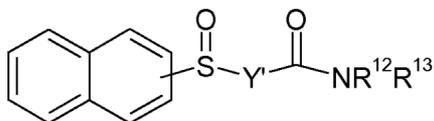
En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (V):



(V)

como se define en la reclamación 13 y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

En una forma de realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (VI):

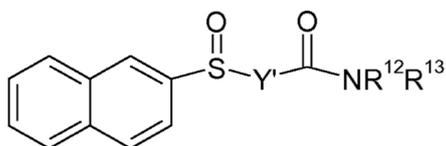


(VI)

como se define en la reclamación 14, y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

En formas de realización adicionales de compuestos de fórmula (VI), uno de R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> debe ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido por al menos un OR<sub>21</sub> o grupo C(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>. En otro aspecto, el naftilo debe ser no sustituido.

En un aspecto adicional, se proporcionan compuestos de fórmula (VI) que tiene una estructura de la fórmula (VII):



(VII)

tal como se define en la reclamación 15 y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

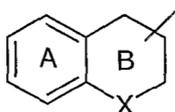
En realizaciones adicionales de compuestos de fórmula (VII), uno de los R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> debe ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con al menos un OR<sub>21</sub> o grupo C(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye compuestos para su uso de fórmula (A) en la que Y es alquilo

C1-C6 sustituido con halógeno, CF<sub>3</sub>, o OR<sub>21</sub>; C1-C6 alquileo-R<sub>1</sub>; C1-C4 alquileo-Z1-C1-C4 alquileo-R<sub>2</sub>; o C1-C4 alquileo-Z2-C1-C4 alquileo-R<sub>2A</sub>; en la que R<sub>2</sub> y R<sub>2A</sub> son los mismos que R<sub>1</sub> menos la fracción H, y en donde dichos grupos de alquileo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos de alquilo C1-C6; Z1 es CR<sub>21</sub>=CR<sub>21</sub>, C=C(R<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, C=C, o fenilo; Z2 es O, NR<sub>10A</sub>, o S(O); R<sub>1</sub> se selecciona de NR<sub>21C</sub>(=O) R<sub>14</sub>, C(=O) R<sub>14</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, OC(=O) R<sub>11</sub>, y C(=O) NR<sub>12R13</sub>. En otros aspectos, Y es C1-C6 alquileo-R<sub>1</sub>, o C1-C4 alquileo-Z1-C1-C4 alquileo-R<sub>2</sub>. En aspectos adicionales, Y es C1-C6 alquileo-R<sub>1</sub>. En otros aspectos, R<sub>1</sub> se selecciona de entre NR<sub>12R13</sub>, en donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C1-C6, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo; NR<sub>21C</sub>(=O) R<sub>14</sub>; C(=O) NR<sub>12R13</sub>; C(=N) NR<sub>12R13</sub>; y NR<sub>21C</sub>(=O) NR<sub>12R13</sub>. En aspectos adicionales, R<sub>1</sub> es C(=O) NR<sub>12R13</sub>.

En aspectos adicionales de la presente invención, se incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde q es 1 o 2. En ciertos aspectos, q es 0. En otros aspectos q es 1. En aspectos adicionales, q es 2.

En ciertos aspectos de la presente invención, se incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde q tienen cualquiera de los valores de las realizaciones anteriores y Ar se selecciona de la siguiente manera. En un aspecto, Ar es



particularmente aquellos en los que X es un enlace, o X es CH<sub>2</sub>, o X es O, o X es S, o X es S(O), o X es NR<sub>10</sub>. Otros aspectos incluyen compuestos en los que Ar es naftilo. En otros aspectos adicionales, la presente invención incluye compuestos en los que q y Ar tienen cualquiera de los valores de sus formas de realización anteriores. Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde Ar y Q pueden ser cualesquiera restos de las realizaciones anteriores, e Y es C1-C6 alquileo-R<sub>1</sub>, en particular aquellos en los que Y es C1-C4 alquileo-R<sub>1</sub>, o Y es CH<sub>2</sub>-R<sub>1</sub> o Y es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-R<sub>1</sub>.

Aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde Ar, q e Y pueden ser cualesquiera restos de las realizaciones anteriores e Y es (C1-C4 alquileo)<sub>m</sub>-Z1-(C1-C4 alquileo)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>, en el que Z1 es CR<sub>21</sub>=CR<sub>21</sub>, C=C(R<sub>22</sub>), C=C, arileno C6-C10, 5-10 miembros de heteroarileno, C3-C6 de cicloalquileo, o heterocicloalquileo de 3-6 miembros, en particular aquellos en los que Y es C1-C4 alquileo-Z1R<sub>1</sub> o Y es Z1-C1-C4 alquileo-R<sub>1</sub>, o Y es C1-C4 alquileo-Z1-C1-C4 alquileo-R<sub>1</sub>. En otros aspectos, Z1 es CR<sub>21</sub>=CR<sub>21</sub>, C=C(R<sub>22</sub>), C=C, o fenileno, o más particularmente en donde Z1 es CR<sub>21</sub>CR<sub>21</sub> o Z1 es fenileno. Otros aspectos incluyen compuestos en los que Z1 es CR<sub>21</sub>=CR<sub>21</sub>, o C=C.

Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde Ar, q e Y pueden ser cualesquiera restos de las formas de realización anteriores, y Y es (alquileo C1-C4)<sub>m</sub>-Z2-(alquileo C1-C4)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>, en la que Z2 es O, NR<sub>10A</sub>, o S(O), en particular aquellos en los que Z2 es O. En ciertos aspectos, Y es C1-C4 alquileo-Z2-C1-C4 alquileo-R<sub>1</sub>, o Y es C1-C4 alquileo-Z2-R<sub>1</sub>. Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde Ar, Y, Z1 y Z2, y q puede ser cualquier resto de las realizaciones anteriores, y R<sub>1</sub> puede ser cualquier resto seleccionado de los siguientes párrafos enumerados:

1. NR<sub>12R13</sub>.
2. NR<sub>21C</sub>(=O) R<sub>14</sub>.
3. C(=O) R<sub>15</sub>.
4. COOH o CO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>.
5. OC(=O) R<sub>11</sub>.
6. C(=O) NR<sub>12R13</sub>.
7. C(=O) NR<sub>21OR14</sub>.
8. C(=N) NR<sub>12R13</sub>.
9. OC(=O) NR<sub>12R13</sub>.
10. NR<sub>21S</sub>(O) 2R<sub>11</sub>.
11. S(O) 2NR<sub>12R13</sub>.
12. NR<sub>21C</sub>(=O) NR<sub>12R13</sub>
13. NR<sub>21S</sub>(O) 2NR<sub>12R13</sub>.
14. PO(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>.

Otros aspectos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde Ar, Y, Z1, Z2 y q pueden ser cualesquiera restos de las realizaciones anteriores, y R<sub>1</sub> puede ser una combinación de los valores seleccionados de los párrafos enumerados anteriores. Los párrafos anteriores

enumerados pueden ser combinados para definir aún más formas de realización preferidas adicionales de compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores. Por ejemplo, una de tales combinaciones incluyen NR12R13, NR21C (= O) R14, C (O) R15, COOH, CO2R14, OC (= O) R11, C (= O) NR12R13, C (N) NR12R13, OC (=O) NR12R13, NR21S(O)2R11, S(O)2NR12R13, NR21C(O) NR12R13, NR21S (O) 2NR12R13, o PO(OR21)2. Una combinación adicional incluye NR12R13, NR21C (= O) R14, C (O) NR12R13, C (N) NR12R13, NR21S (O) 2R11, S (O) 2N1R12R13, NR21S (O) 2NR12R13, o PO(OR21)2.

Una tercera de dichas combinaciones incluye NR21C(= O)R14, C(=O)NR12R13, C (= N) NR'2R13, o NR21C (O) NR12R13

Otros aspectos de la presente invención incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas anteriores en las que q, Ar, Y, y R1 pueden ser cualesquiera restos de las realizaciones anteriores, y R12 y R'3 es seleccionada como sigue. En un aspecto, R12 y R13 son ambos H, o son ambos alquilo C1-C6. En otro aspecto, uno de R12 y R13 es H y el otro es alquilo C1-C6. En cualquiera de los aspectos anteriores, los grupos alquilo C1-C6 son no sustituidos, o sustituidos con uno a tres grupos R20, o con un grupo R20 o con uno a dos CN, OR21, O(C1-C4 alquilenos) OR21, C (O) NR23R24, o 5-6 anillos de heteroarilo membrados, especialmente piridilo. En otros aspectos, R12 y R13, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros, particularmente un anillo de heterocicloalquilo de 5-6 miembros, tal como un piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o anillo pirolidinil. En otros aspectos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene un solo nitrógeno, tal como un pirrolidinilo, o un anillo de piperidinilo. En cualquiera de los aspectos anteriores, dichos anillos están no sustituidos o está sustituido con uno a tres grupos R20 o con un grupo o con un OR21, C(=O)R21, o grupo C(=O)NR23R24.

Los siguientes términos y expresiones contenidos en este documento se definen como sigue:

En la presente memoria, el término "aproximadamente" se refiere a un rango de valores de  $\pm 10\%$  de una valor especificado. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 50 mg" incluye  $\pm 10\%$  de 50, o de 45 a 55 mg. Tal como se usa en el presente documento, un rango de valores en la forma "x-y" o "x a y", o "x hasta y", incluye números enteros x, y, y los números enteros entre ellos. Por ejemplo, las frases "1-6", o "1 a 6" o "1 hasta 6" se pretende que incluya los números enteros 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

Las realizaciones preferidas incluyen cada número entero individual en el intervalo, así como cualquier subcombinación de números enteros. Por ejemplo, los enteros preferidos para "1-6" puede incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.

Tal como se usa en el presente documento "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y preferiblemente capaz de formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención está dirigida únicamente a compuestos estables.

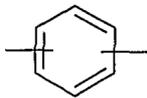
Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una cadena lineal, o un grupo de alquilo ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropil, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dinetilbutil, hexilo, octilo, etc. El resto de alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como alcoxi, alcocarbonilo, y alquilaminocarbonilo, tiene el mismo significado que alquilo definido anteriormente. Grupos de alquilo inferiores, que se prefieren son grupos de alquilo como se define anteriormente que contienen 1 a 4 átomos de carbono. Una designación tal como "alquilo C1-C4" se refiere a un radical de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza aquí, el término "alqueno" se refiere a una cadena lineal, o ramificado de cadenas de hidrocarburo de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un vínculo de doble carbono-carbono. Una designación "alqueno C2-C8" se refiere a un radical alqueno que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos de alqueno incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4-pentadienilo, etc.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquino" se refiere a una cadena lineal, o ramificado de cadenas de hidrocarburo de 2 a 8 átomos de carbono que tienen un triple enlace al menos de carbono-carbono. Una designación de "alquino C2-C8" se refiere a un radical alquino que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquileno" se refiere a un sustituido o no sustituido, cadena lineal o ramificada de hidrocarburo de 1 a 8 átomos de carbono, que está formado por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Una designación como "alquileno C1-C4" se refiere a un radical alquileno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metileno (-CH2-), propilideno (CH3CH2CH=), l, 2-etandil (-CH2CH2-), etc.

Tal como se utiliza aquí, el término "fenileno" se refiere a un grupo fenilo con un átomo de hidrógeno adicional eliminado, es decir, un resto con la estructura de:



5

10

En la presente memoria, los términos "carbociclo", "carbocíclico" o "carbociclilo" se refieren a un monocíclico estable sustituido o no sustituido o un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, y contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En consecuencia, el grupo carbocíclico puede ser aromático o no aromático, e incluye los compuestos cicloalquilo y arilo definidos en este documento. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclicos de un grupo carbocíclico pueden ser simples, dobles, triples, o parte de un resto aromático condensado.

15

Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un saturado o parcialmente monosaturado o sistema de anillos de alquilo bicíclico que contiene 3 a 10 átomos de carbono. La denominación como "C5-C7 cicloalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen los que contienen 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexi, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenyl, y adamantanilo.

20

25

Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de hidrocarburo bicíclico sustituido o no sustituido, sistema de anillo monocíclico o bicíclico de hidrocarbon, teniendo de 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo y riaftil. Los grupos de arilo preferidos incluyen grupos de fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos. Se incluyen dentro de la definición de "arilo", se fusionan sistemas de anillos, incluyendo, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está fusionado a un anillo de cicloalquilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, indano, indeno y tetrahidronaftaleno.

30

Tal como se utiliza aquí, los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se refieren a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido en el que la porción de anillo incluye al menos un heteroátomo tal como O, N, o S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituidos en anillos no aromáticos. Heterociclos pretenden incluir grupos de heteroarilo y heterocicloalquilo.

35

Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo hetero" se refiere a un grupo de cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo tal como -O-, -N-, o -S-. Los ejemplos de grupos de heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinyl, pirazolinyl, pyrazalinyl, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo.

40

Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que contiene 5 a 10 átomos de carbono en el anillo en el que uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo tal como -O-, -N-, o -S-. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pyrimidinyl, piridazinilo, triazinilo, picolinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianftenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo y. Incluido en la definición de "heteroarilo" se fusionan sistemas de anillos, incluyendo, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado con un anillo heterocicloalquilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, ftalamida, anhídrido phthaiic, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno, e isocromeno.

50

55

Tal como se utiliza aquí, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo de arilo. Ejemplos de grupos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, bromobencilo, fenetilo, benzhidrilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc.

60

Tal como se utiliza aquí, el término "aminoácido" se refiere a un grupo que contiene tanto un grupo amino y un grupo carboxilo. Las realizaciones de aminoácidos incluyen  $\alpha$ -amino,  $\beta$ -amino, ácidos  $\gamma$ -amino. Los ácidos  $\alpha$ -amino tienen una fórmula general  $\text{HOOC-CH}(\text{cadena lateral})\text{-NH}_2$ . En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes para los compuestos de la presente invención incluyen el residuo de un aminoácido después de la eliminación del resto de hidroxilo del grupo carboxilo del mismo; es decir, grupos de fórmula  $\text{-C(=O)CH}(\text{NH}_2)\text{-}(\text{cadena lateral})$ . Los aminoácidos pueden estar en sus configuraciones racémicas, D o L. Los aminoácidos incluyen restos de origen natural y de origen no natural. Los aminoácidos en estado natural incluyen los 20  $\alpha$ -aminoácidos estándar que se encuentran en las proteínas, tales como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Aminoácidos de origen natural también pueden incluir ácidos no- $\alpha$ -amino (tales como  $\beta$ -alanina, " $\gamma$ -ácido aminobutírico, homocisteína, etc.), aminoácidos raros (tales como 4-hidroxi prolina, 5-hidroxisina, 3-metihistidina, etc.) y aminoácidos no proteicos (tales como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Aminoácidos de origen no natural son

65

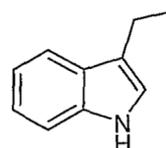
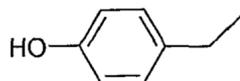
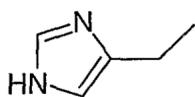
bien conocidos en la técnica, e incluyen análogos de aminoácidos naturales. Véanse Lehninger, A. L. Bioquímica, 2º ed.; Worth Publishers: Nueva York, 1975; 71-77. Aminoácidos de origen no natural también incluyen ácidos α-amino en el que las cadenas laterales están reemplazadas con derivados sintéticos. Cadenas laterales de ácidos α-amino representativas de origen natural y no natural se muestran a continuación en la Tabla A.

5

Tabla A

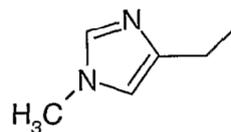
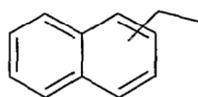
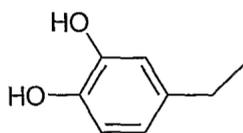
H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> SH	CH <sub>2</sub> OH
	CH(OH)CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
15	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> COOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
20	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
25	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=O)NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ONBC(=NH)NH <sub>2</sub>
		CH <sub>2</sub> C(=O)NHCH <sub>2</sub> COOH

30



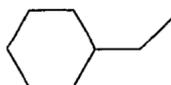
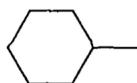
35

40



45

50



55

Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano, o un niño humano, que padece, o tiene el potencial de ser afectado con una o más enfermedades y condiciones descritas en el presente documento.

60

En la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para prevenir o tratar los síntomas del trastorno particular. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a aquellos trastornos patológicos y neurológicos asociados con la actividad aberrante descritos en este documento, en el que el tratamiento o prevención comprende la inhibición, inducción o mejora de la actividad de los mismos, poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

65

Tal como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y / o formas de dosificación que están dentro del alcance del juicio médico, adecuado para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otras

complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio / riesgo razonable.

Tal como se utiliza aquí, el término "dosis unitaria" se refiere a una dosis única que es capaz de que se administra a un paciente, y que pueden ser manipulados y empaquetados fácilmente, permaneciendo como una dosis de unidad física y químicamente estable que comprende ya sea el compuesto activo propio, ya sea una composición farmacéuticamente aceptable, como se describe de aquí en adelante.

Todos los otros términos utilizados en la descripción de la presente invención tienen sus significados como es bien conocido en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de compuestos de la presente invención derivados de la combinación de tales compuestos con ácidos o sales no tóxicas de adición de base.

Sales de ácido de adición incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, paratoluenosulfónico, succínico, y ácido benzoico, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados.

Sales de adición de base incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como hidróxidos de amonio y de metal de alcalino y alcalinotérreo, carbonatos, bicarbonatos y similares, así como sales derivadas de aminas orgánicas básicas tales como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxiladas, y similares. Tales bases útiles para preparar las sales de esta invención incluyen hidróxido de amonio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, metilamina, dietilamina, etilendiamina, ciclohexilamina, etanolamina y similares.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, otras sales están incluidas en la invención. Pueden servir como intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales, o en la identificación y caracterización de los compuestos o compuestos intermedios.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos también pueden existir de la presente invención como diversos solvatos, como es el caso de agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y similares. Las mezclas de dichos solvatos también se pueden preparar. La fuente de tal solvato puede ser a partir del disolvente de cristalización, inherente en el disolvente de preparación o cristalización, o adventicio a dicho disolvente. Tales solvatos están dentro del alcance de la presente invención.

La presente descripción también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. En la presente memoria, "profármaco" pretende incluir cualquiera de los compuestos que se convierten por procesos metabólicos dentro del cuerpo de un sujeto a un agente activo que tiene una fórmula dentro del alcance de la presente invención. Dado que se conocen profármacos que potencian numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.) los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en forma de profármaco. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en *Prodrugs*, Sloane, K. B., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1992.

Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en varias formas estereoisómeras. Como tal, los compuestos de la presente invención incluyen todas las formas estereoisoméricas, tales como las formas diastereoméricas y enantioméricas. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y se pueden usar convenientemente como tales, pero estereoisómeros individuales pueden aislarse o sintetizarse mediante técnicas convencionales si así se desea. Tales formas estereoisómeras se incluyen en la presente invención, incluyendo los racematos, enantiómeros y diastereómeros individuales, y mezclas de los mismos.

Es bien conocido en la técnica cómo preparar y aislar tales formas ópticamente activas. estereoisómeros específicos se pueden preparar por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de materiales o productos de partida se pueden resolver y recuperar por técnicas conocidas en la técnica, tales como la resolución de formas racémicas, normales, de fase inversa, y cromatografía quiral, recristalización, resolución enzimática o recristalización fraccionada de sales de adición formadas por reactivos usados para ese fin. Los métodos útiles para resolver y recuperar estereoisómeros específicos se describen en Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Estereoquímica de compuestos orgánicos*; Wiley: New York, 1994, y Jacques, J, et al. *Enantiómeros, racematos, y resoluciones*; Wiley: New York, 1981.

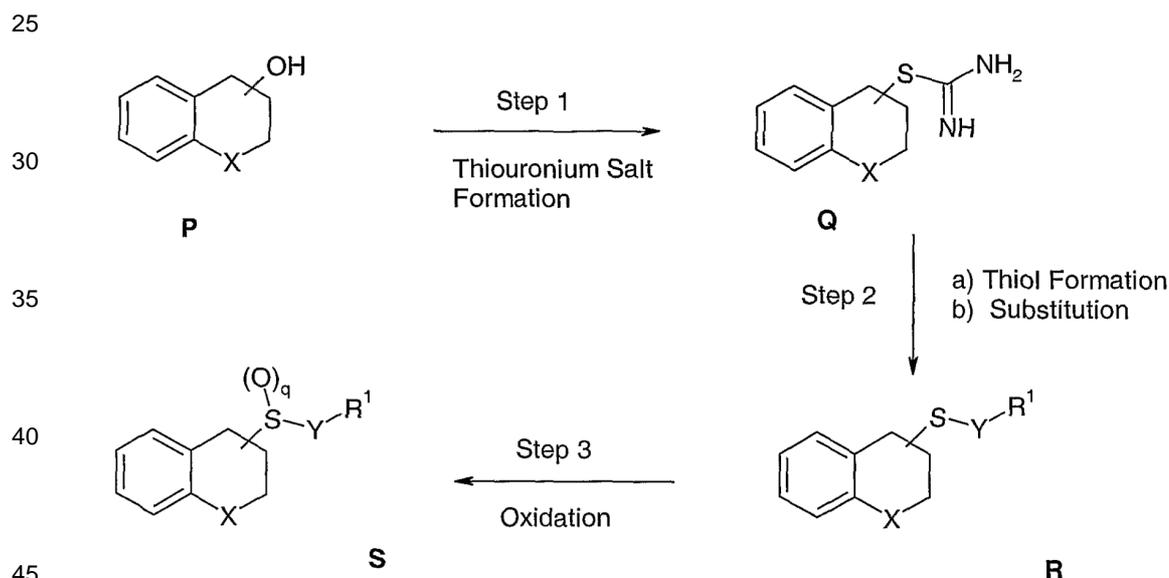
Se reconoce además que los grupos funcionales presentes en los compuestos de la presente invención pueden contener los grupos protectores definidos en las reclamaciones. Por ejemplo, los sustituyentes de cadena lateral de aminoácido de los compuestos de la presente invención pueden estar protegidos con grupos de protección de benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores se conocen per se como grupos funcionales químicos que se pueden anexar selectivamente y retirados de las funcionalidades, tales como grupos de hidroxilo y grupos de

carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para hacer tal funcionalidad inerte a las condiciones de reacción químicas a las que está expuesto el compuesto. Cualquiera de una variedad de grupos protectores tal como se define en las reclamaciones pueden ser empleados con la presente invención. Grupos de protección de lactamas son grupos de sililo tal como t-butildimetilsilyl ("TBDMS"), dimetoxibenzhidrido ("DMB"), acilo, bencilo ("Bn"), y grupos de metoxibencilo. Grupos de protección de grupos de hidroxilo son TBS, acilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), t-butiloxicarbonilo ("Boc") y metoximetilo. Muchos otros grupos protectores estándar empleados por un experto en la técnica se pueden encontrar en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

## 10 Síntesis y Ejemplos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una serie de formas bien conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a aquellas se describe a continuación, o por medio de modificaciones de estos métodos mediante la aplicación de técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los reactivos y materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente por técnicas bien conocidas por un experto en las artes. Todos los sustituyentes en las esquemas sintéticas, a menos que se indique lo contrario, se definen como anteriormente. Todos los procesos divulgados en la asociación con la presente invención se contemplan para practicarse en cualquier escala, incluyendo miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, o multikilogramo o escala industrial comercial. Ejemplos ilustrativos de los compuestos abarcados por la presente invención que son útiles en las utilidades descritas en este documento incluyen los que se enuncian en las siguientes tablas. Esta lista pretende ser únicamente representativa y no pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

### Esquema A Régimen General



#### Paso 1: Síntesis de compuestos de estructura general Q:

50 En el paso 1, el resto de alcohol del compuesto de P se convierte en la correspondiente sal de tiouronio. Por ejemplo, una cantidad adecuada de tiourea se tiene en HBr al 48% y agua. La mezcla se calienta (preferiblemente a 60 -70°C), seguido por la adición del compuesto P. La temperatura de la mezcla de reacción es elevada (preferiblemente a 90 - 95 ° C) y la agitación se continúa durante un período adicional de tiempo para la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente (en algunos casos, podría ser necesario un baño de hielo) y se filtra el sólido precipitado y se lava a fondo con agua para generar el compuesto Q.

#### Paso 2: Síntesis de compuestos generales de estructura R:

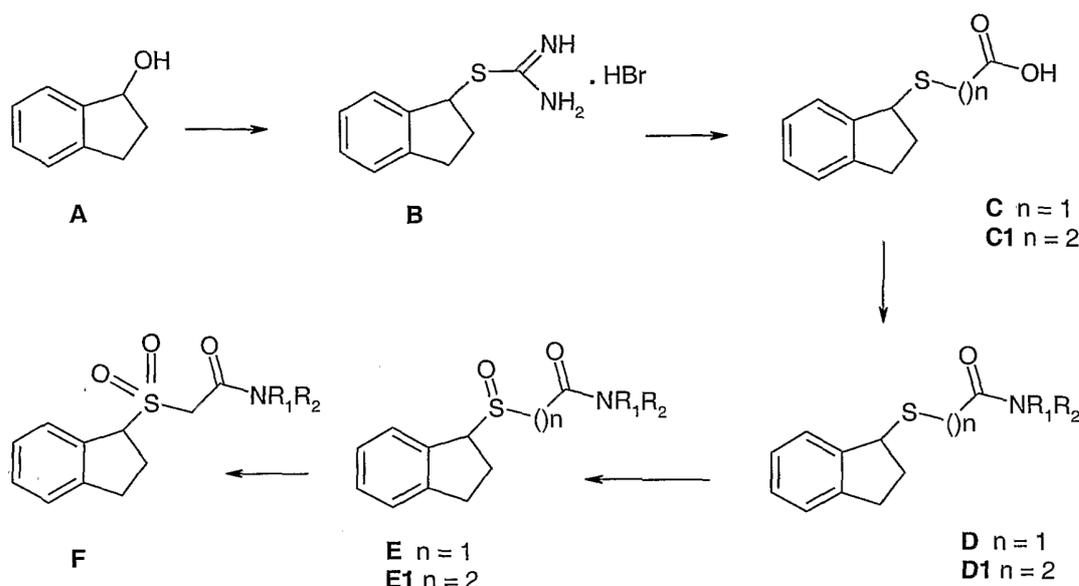
60 En el paso 2a, la sal de tiouronio Q de la etapa anterior se convierte en tiol correspondiente. En el paso 2b, el tiol se somete a una reacción de sustitución con un reactivo apropiado para generar el compuesto R. Por lo tanto, el compuesto Q de la etapa 1 se toma en agua adicional y se trata con una base acuosa, preferiblemente una solución de hidróxido de sodio. La mezcla se calienta (preferiblemente a 70 a 80°C, pero en algunos casos podría ser necesario una temperatura más alta) y a la misma una cantidad apropiada de un reactivo de estructura genérica W-Y-R<sup>1</sup> (donde W es un grupo saliente adecuado) en agua (o en algunos casos, un disolvente alcohólico). La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura elevada (preferiblemente 100-110°C) durante un período adecuado de tiempo, se enfría, se recogió en agua y se lavó con un disolvente orgánico (preferentemente éter). La capa acuosa

básica se acidifica con una solución de ácido inorgánico (por ejemplo, solución acuosa de HCl). La solución acuosa (ácida) se extrae a continuación varias veces en un disolvente orgánico (por ejemplo, éter o acetato de etilo). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca ( $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar el producto crudo que se puede usar directamente en la siguiente etapa. Sin embargo, la purificación se puede lograr mediante el empleo de técnicas de purificación conocidas (por ejemplo, recristalización) para proporcionar el compuesto puro R. El método es una adaptación de un procedimiento descrito previamente en la patente de EE.UU N° 4,177,290.

Paso 3: Síntesis de compuestos de estructura general S:

Los compuestos de estructura R pueden estar opcionalmente oxidados para generar compuestos de estructura S. Por lo tanto, el compuesto S se prepara haciendo reaccionar el compuesto en un disolvente apropiado con un agente oxidante apropiado. Un agente oxidante apropiado es uno que oxida el grupo sulfuro del compuesto R. El producto correspondiente es aislado y purificado por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, una solución enfriada ( $-15^\circ\text{C}$  a  $-25^\circ\text{C}$ ) de compuesto R en un disolvente orgánico (preferiblemente cloruro de metileno, por ejemplo, se añade 30 o cloroformo), un agente oxidante apropiado (p.ej. ácido m-cloroperoxisulfónico ["m-CPDA"], 1 equivalente) se añade lentamente en el mismo disolvente. La agitación se mantiene a baja temperatura hasta la desaparición del material de partida, como lo demuestran diversas técnicas analíticas. Después, la mezcla de reacción se lava a fondo con una solución de bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, respectivamente, se secan sobre un agente secado (por ejemplo,  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentrado. El producto deseado (compuesto S) se purifica, si es necesario, mediante el empleo de técnicas de purificación conocidas (preferiblemente por cromatografía y / o recristalización de columna). En otros casos, la oxidación se lleva a cabo mediante el empleo de  $\text{H}_2\text{O}_2$  de 50% en disolvente de ácido acético glacial.

#### Esquema B-1 indanos



#### Ejemplo 1

##### Síntesis del compuesto C

A una mezcla de tiourea (8,3 g, 109 mmol) y 48% HBr (76 ml, 705 mmol) a  $60^\circ\text{C}$  se le añadió el compuesto A (10 g, 75 mmol) en porciones. A continuación la mezcla de reacción se calentó suavemente a reflujo durante 1 h, se enfrió y se filtró. El residuo se lavó sucesivamente con agua y éter, y se secó a vacío para dar el compuesto 10.7 g de compuesto B (sólido blanco) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. Por lo tanto, a una mezcla de compuesto B (6 g, 22 mmol) y aq. NaOH (12,5%, 17,6 ml) a  $70^\circ\text{C}$  se añadió lentamente una solución de ácido cloroacético (2,3 g, 24 mmol) en HCl aq. NaOH (3,3%, 2,3 ml). Se calentó entonces la mezcla de reacción a  $110^\circ\text{C}$  durante 1 h, se enfrió, se diluyó con hielo-agua, se lavó con éter y se acidificó (pH -2). La mezcla ácida resultante se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa combinada orgánica se lavó con salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto C (3 g, semi-sólido, Rt: 9,90 mm). Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

#### Ejemplo 2

##### Síntesis del compuesto C1

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando ácido 2-bromopropiónico en lugar de ácido cloroacético; R: 10,81 mm.

5 Ejemplo 3  
Síntesis del compuesto D (NR1R2 = NH2)

10 Para una mezcla enfriada (baño de hielo) del compuesto C (3 g, 14 mmol), y EDCI (3,3 g, 17 mmol en DMF (15 mL) se añadió complejo NH<sub>3</sub>.HOBt (2,7 g, 18 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó sucesivamente con agua (1 x 50 ml), 2% ac. de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), 2% aq. NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml) y secado (MgSO<sub>4</sub>). En la concentración, la solución genera un producto sólido que se filtró, se lavó con éter y se secó para dar 1,76 g del compuesto D (NR1R2 = NH<sub>2</sub>); Rt: 8,58 min.

15 Ejemplo 4  
Síntesis del compuesto DI (NRR2 = NH2)

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3 usando Cl en lugar de C.

20 Ejemplo 5  
Síntesis del compuesto D (NR1R2 = N-pirrolidinil)

25 Para una mezcla enfriada (baño de hielo) de compuesto C (1,5 g, 7,2 mmol), y 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 3,5 g, 11 mmol), y pirrolidina (720 µL, 8,6 mmol) en DMF (15 ml) NMM (N-metilmorfolina, 1,2 mL, 11 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con agua (1 x 50 mL), 2% aq. ácido cítrico (2 x 50 mL), agua (1 x 50 mL), 2% aq. NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml), agua (1 x 50 mL), y salmuera (1 x 50 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente dio un producto bruto que se purificó por cromatografía flash (acetato de etilo) para dar 1,11 g del compuesto D (NR1R2 = N pirrolidinil); R: 11.13 mm.

30 Ejemplos 6-8  
Síntesis de compuestos D (NR1R2 = N-pyrrolidiny1-2-(S)-carboxamida NMe<sub>2</sub>, N- (4-acetil) piperazinilo, respectivamente)

35 Estos compuestos se prepararon a partir del compuesto C siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 5 usando la amina apropiada.

40 Ejemplo 9  
Síntesis del compuesto D1 (NR1R2 = N-(4-acetil) piperazinilo))

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 5 usando la amina apropiada.

45 Ejemplo 10  
Síntesis del compuesto E (NR1R2 = NH2)

50 A una solución enfriada (baño de hielo) de compuesto D (NR1R2 = NH<sub>2</sub>, 1,76 g, 8,5 mmol) en ácido acético glacial (8 ml) se añadió acuosa del 50% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,3 eq). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (HPLC), se concentró a alto vacío y se trituró con éter para dar un sólido que se secó en un liofilizador para generar 1,69 g del compuesto E (NR1R2 = NH<sub>2</sub>). Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,69 (d, 1H), 7,46-7,18 (m, 5H), 4,43-3,66 (m, 1H), 3,65-3,44 (m, 2H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,60-2,19 (m, 2H).

Ejemplo 11  
Síntesis del compuesto EI (NR1R2 = NH2)

55 Este compuesto se preparó a partir del compuesto D1, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 10 utilizando el compuesto Cl y la amina apropiada. Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 4H).

60 Ejemplo 12  
Síntesis del compuesto E (NR1R2 = N-pirrolidinil)

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 10 usando el compuesto C y la amina apropiada.

65 Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d<sub>5</sub>) δ 7,43 (t, 1H), 7,34-7,18 (m, 3H), 4,55 (q, 1H), 3,88 -3,75 (m, 2H), 3,56-3,27

(m, 4H), 3,03 - 2,86 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,17 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 4H).

#### Ejemplo 13

Síntesis del compuesto E (NR1R2 = N-pirrolidinil-2-(S)-carboxamida)

5 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 10 usando el compuesto C y la amina apropiada.

#### Ejemplo 14

10 Síntesis del compuesto E (NR1R2 = NMe2)

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 10 utilizando el compuesto C y la amina apropiada.

15 Datos analíticos: 1H-RMN (DMSO-d6)  $\delta$  7,41 (t, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 3,89 (q, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,64-2,17 (m, 2H).

#### Ejemplo 15

Síntesis del compuesto E (NR1R2 = N- (4-acetil) piperazino)

20 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 10 utilizando el compuesto C y la amina apropiada.

25 Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  7,44 (t, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 3H), 4,25 (d, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,61-3,32 (m, 8H), 3,06 - 2,87 (m, 2H), 2,66-2,17 (m, 2H), 2,06-1,99 (s, 3H).

#### Ejemplo 16

Síntesis del compuesto EI (NR1R2 = N- (4-acetil) piperazino)

30 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 10 usando el compuesto C1 y la amina apropiada.

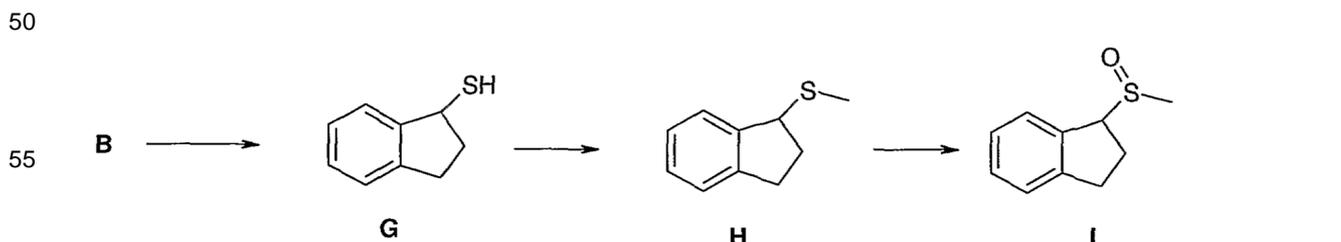
Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6) 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 3,50 (m, 8H), 3,00 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

35 Ejemplo 17  
Síntesis del compuesto F (NR1R2 = NH2)

40 Una mezcla del compuesto E (NR1R2 = NH2, 0,3 g, 1,46 mmol) y m-cloroperbenzoico (77%, 0,5 g, 2,92 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se agitó a temperatura durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con 2% de NaHCO3 (3 x 25 ml), agua (1 x 20 ml), y salmuera (1 x 25 ml), se secó (MgSO4), se concentró y se trituró con éter frío para generar 0,14 g del compuesto F.

45 Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6):  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H).

#### Esquema C



#### Ejemplo 18

Síntesis del compuesto H

65 Una mezcla del compuesto B (4 g, 15 mmol) y 10 N NaOH (6 ml), y agua (37 mL) se calentó a 70 ° C durante 0,5 h, se enfrió, se diluyó con agua-hielo y se acidificó (pH -2). La solución ácida se

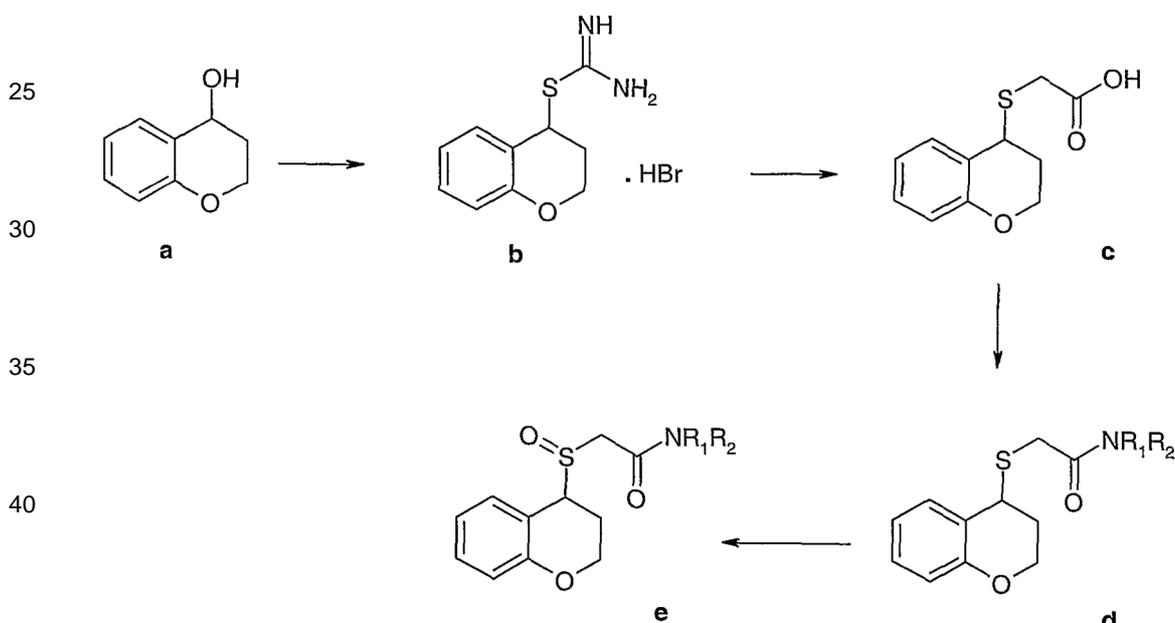
extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 1,59 g del compuesto G (sólido blanco; R: 13,67 mm) que se utilizó directamente en el siguiente paso. Por lo tanto, una mezcla del compuesto G (1,58 g, 10,5 mmol) en metanol (14 ml) y metóxido de sodio en metanol (0,5 M, 21 ml) se calentó a 60 ° C durante 0,5 h, se enfrió y se trató con yodometano (2 ml, 32 mmol). La reacción se agitó a 60 ° C durante 7 h, se enfrió, se diluyó con agua-hielo y se acidificó (pH -2). La solución ácida se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron para dar el compuesto H (1,3 g, R: 14,12 mm) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

10 Ejemplo 19  
Síntesis del compuesto I

Comenzando con el compuesto H, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 10.

15 Datos analíticos: 1H-NMR (CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,44 (q, 1H), 7,32-7,20 (m, 3H), 4,34 (dq, 1H), 3,15 -2,94 (m, 2H), 2,64-2,39 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

20 Esquema D: Cromanos



50 Ejemplo 20  
Síntesis del compuesto c

50 A una mezcla de tiourea (2,84 g, 37,3 mmol) y 48% HBr (10 mL, 80 mmol) en agua (50 mL) a 60 ° C se le añadió el compuesto A (4 g, 26,6 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó suavemente a reflujo durante 1 h, se enfrió y se filtró. El residuo se lavó sucesivamente con agua y éter, se trituroó con acetato de etilo y se secó a vacío para proporcionar el compuesto b (10,7 g. sólido blanco) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Por lo tanto, a una mezcla del compuesto b (4,08 g, 14,1 mmol), aq. NaOH (10 N, 5,6 ml), y agua (35 ml) a 70 ° C se añadió lentamente una solución de ácido cloroacético (1,87 g, 19,7 mmol) en agua (6 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a 100 ° C durante 2,5 h, se enfrió, se diluyó con agua helada, se lavó con éter y se acidificó (pH -2). La mezcla ácida resultante se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró para dar el compuesto C (2,27 10 g, aceite viscoso). Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

65 Ejemplo 21  
Síntesis del compuesto d (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>)

Para una mezcla enfriada (baño de hielo) de compuesto C (2,14 g, 7,45 mmol), NMM (1,47 mL, 13,3 mmol) y TBTU (3,37 g, 10,5 mmol) en DMF (30 mL) se añadió complejo NH<sub>3</sub>.HOBt (2,9 g, 19 mmol). El baño de refrigeración se

retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó sucesivamente con agua (1 x 50 mL), 2% ac. ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (1 x 50 mL), 2% ac. NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL), agua (1 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). En la concentración, la solución genera un producto sólido que se filtró, se trituró con éter y se secó para dar 0,84 g de compuesto d (NR1R2 = NH<sub>2</sub>).

5 Ejemplos 22 a 24

Síntesis del compuesto d (NR1R2 = N-pirrolidinilo, NHCH<sub>2</sub>-(3-piridilo), NHCH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>, respectivamente)

Estos compuestos se prepararon a partir del compuesto c, siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 21 usando la amina apropiada.

10

Ejemplo 25

Síntesis del compuesto d (NR1R2 = NMe<sub>2</sub>)

15

A una solución a reflujo del compuesto c (1,81 g, 8,1 mol) en benceno (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (3,18 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h adicional, y se concentró para eliminar los volátiles para generar el ácido-cloruro correspondiente. Este material se volvió a disolver en cloruro de metileno (25 mL) y se trató con gas dimetilaminilina. A continuación, se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, se lavó sucesivamente con agua (2 x 20 mL), se sentó. solución de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), y salmuera (1 x 25 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró hasta generar 2,14 g de compuesto d (NR1R2 = NMe<sub>2</sub>) que se utilizó directamente en el siguiente paso.

20

Ejemplo 26

Síntesis del compuesto e (NR1R2 = NH<sub>2</sub>)

25

Este compuesto se sintetizó por la oxidación del correspondiente compuesto d como se describe en el Ejemplo 10.

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,93 (dt, 1H), 6,84 (d, 1H), 4.27- 4.12 (m, 3H), 3,72 (q, 1H), 3,69 (dd, 1H), 2,55 -2,15 (m, 2H).

30

Ejemplo 27

Síntesis del compuesto e (NR1R2 = N-pirrolidinil)

35

Este compuesto se sintetizó por la oxidación del correspondiente compuesto d como se describió en el Ejemplo 10.

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43-6,83 (m, 4H), 4,33-3,87 (m, 5H), 3,58 -3,44 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,59 -2,16 (m, 3H), 1.92- 1.76 (m, 4H).

40

Ejemplo 28

Síntesis del compuesto e (NR1R2 = NH<sub>2</sub>)

Este compuesto se sintetizó por la oxidación del correspondiente compuesto d como descrito en el Ejemplo 10.

45

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43-6,82 (m, 4H), 4,30-3,98 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,70 -2,52 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 2H).

Ejemplo 29

Síntesis del compuesto e (NR1R2 = NHCH<sub>2</sub>- (3-piridil))

50

Este compuesto se sintetizó por la oxidación del correspondiente compuesto d como se describió en el Ejemplo 10.

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (bs, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,80-7,00 (m, 2H), 4,40-4,01 (m, 6H), 4,00-3,70 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,90 (s, 3H).

55

Ejemplo 30

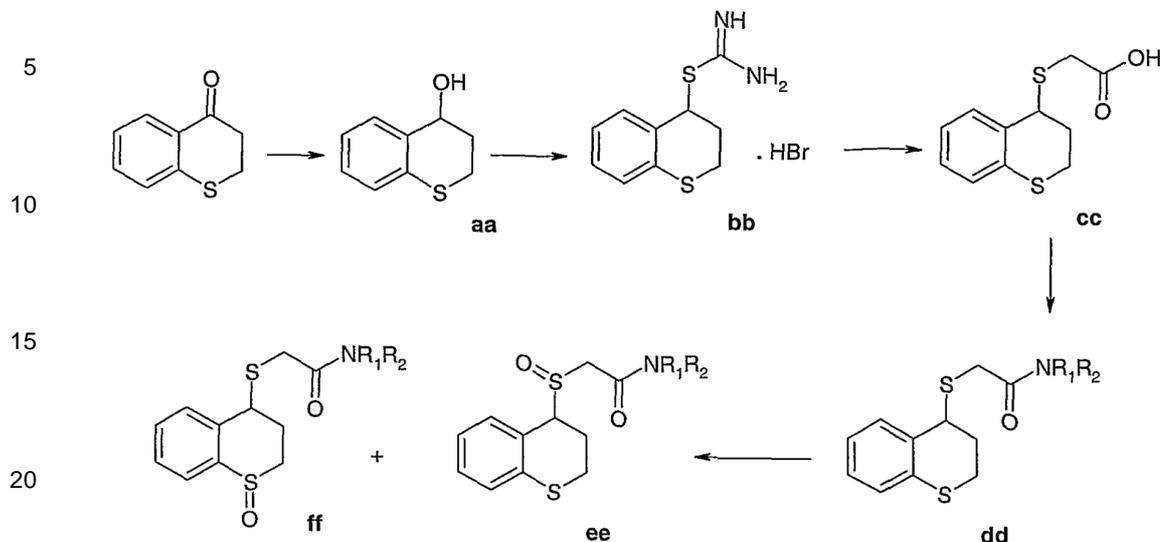
Síntesis del compuesto e (NR1R2 = NRCH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>)

60

Este compuesto se sintetizó por la oxidación del correspondiente compuesto d como descrito en el Ejemplo 10.

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,20 (t, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 7,00 - 6,80 (m, 3H), 4.30 - 4.10 (m, 6H), 3,90-3,50 (m, 5H), 2,40-2,10 (m, 3H).

65

**Esquema E Tiocroman****Ejemplo 31**

Síntesis de compuesto cc

A una solución de tiocroman-4-ona (9,95 g, 60,6 mmol) en etanol anhidro (73 ml) se añadió borohidruro de sodio (2,29 g) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó a sequedad, y se trató con agua de hielo. La capa acuosa se acidificó (pH -2), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron para dar 9,32 g de compuesto aa; 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 - 6,83 (m, 4H), 5,32 (br s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,32-3,13 (m, 1H), 2,95 -2,89 (m, 1H), 2,12- 2,05 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H).

Compuesto aa se convierte en el compuesto cc a través de compuesto bb siguiendo el mismo procedimiento en el Ejemplo 20.

**Ejemplo 32**Síntesis de compuesto dd (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto cc, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 25.

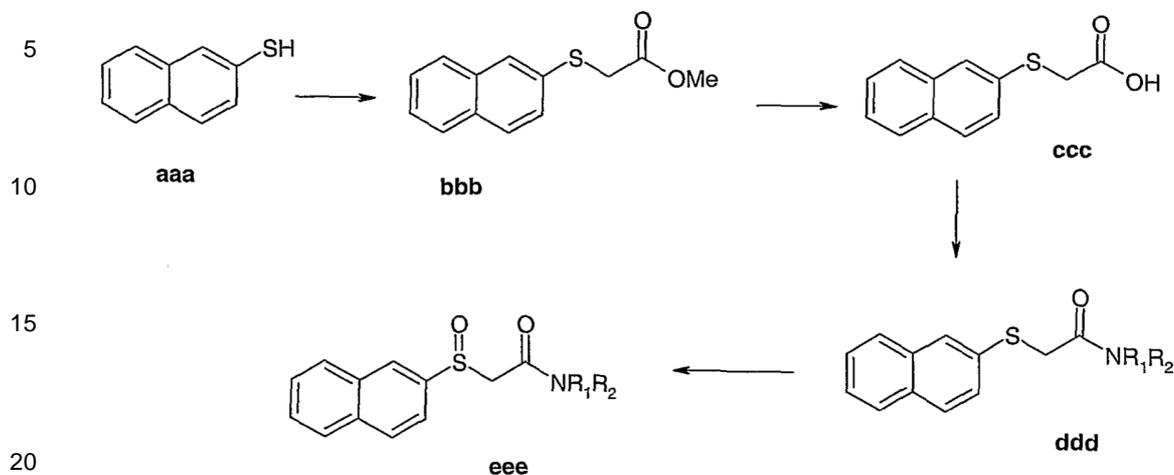
Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,27 - 6,98 (m, 4H), 4,35 (m, 1H), 3,54 -3,38 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,07 5 -1,99 (m, 1H).

**Ejemplos 33-34**Síntesis del compuesto ee (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>) y compuesto ff (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>), respectivamente

A una solución de compuesto dd (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>) (3,39 g, 12,8 mmol) en ácido acético glacial (40 ml) a temperatura ambiente se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ac. (50%, 812 μL, 14 mmol). La mezcla se agitó durante 5,5 h, se diluyó con agua, y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2% ac. NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL). La capa de lavado básico se volvió a extraer en acetato de etilo (2 x 50 mL).

La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 x 50 mL), salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (9:1:: acetato de etilo - metanol) para proporcionar 0,168 mg de compuesto ee (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>) (menos polar, se eluyó en primer lugar) y 0,291 mg de compuesto ff (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>) (más polar, se eluyó más tarde), respectivamente. Datos analíticos: Compuesto ff (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>): 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,45 (d, 1 H), 7,22 -7,06 (m, 3H), 4,45 (t, 1H), 4,01 (q, 1H), 3,38 -3,32 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,00 -2,97 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,84 -2,79 (m, 1H), 2,22 -2,08 (m, 1H).

Compuesto ff (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>): 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.697.45 (m, 4H), 4,54 (t, 1H), 3,61 -3,53 (m, 2H), 3,50 -3,43 (m, 1H), 3,6 a 3,4 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,72 -2,63 (m, 1H), 2,29 -2,23 (m, 1H).

**Esquema F Naftalenos**Ejemplos 35-36

La síntesis de compuestos bbb y ccc, respectivamente

A un lodo agitado de NaH en aceite (60%, 3 g, 0,075 mol) en THF anhidro (50 mL) a 0 ° C, se añadió lentamente al compuesto aaa (11,3 g, 0,070 mol) en THF anhidro (50 mL). Después de que la evolución de gas de hidrógeno cesó, se añadió una solución de bromoacetato de metilo (11,4 g, 0,075 mol) en THT anhidro (40 mL) gota a gota a la mezcla de reacción.

La agitación se continuó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua (100 mL) y se extrajo en éter dietílico (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para generar un producto bruto que se trituró con éter de petróleo seguido de éter dietílico para obtener 14,2 g de bbb compuesto (sólido blanquecino) que se utilizó directamente en el siguiente paso. Por lo tanto, una mezcla de bbb compuesto (11,1 g), metanol (70 mL) y aq. NaOH (1,2 N, 60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante varias horas, se diluyó con agua (80 mL), se enfrió (baño de hielo) y se acidificó (pH - 2). El precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó a alto vacío para generar un compuesto ccc (8,7 g, sólido blanco) que fue directamente usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplos 37-43

Síntesis del compuesto ddd (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>, NH-(S)-CH(CH<sub>3</sub>)CONH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, N-pirrolidinilo, NH-(S)-CH(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>, N-pirrolidinilo-2-(S) carboxamida, NMe<sub>2</sub>, respectivamente)

Estos compuestos se prepararon a partir de compuesto ccc, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 3 usando la amina apropiada.

Ejemplo 44

Síntesis del compuesto eee (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto ddd, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 10.

Datos analíticos: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,85 (q, 2H).

Ejemplo 45

Síntesis del compuesto eee (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> NH-(S)-CH (CH<sub>3</sub>)CONH<sub>2</sub>)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto ddd, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 10.

Datos analíticos: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (d, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,5 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,95 (q, 2H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 46

Síntesis del compuesto eee (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto ddd, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 10.

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8-8,25 (m, 4H), 7,81 (d, 2H), 7,7 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,95 (q, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

Ejemplo 47

5 Síntesis del compuesto eee (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N-pirrolidinilo)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto ddd, siguiendo el mismo procedimiento que se describió antes para la síntesis del compuesto E (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>) a partir del compuesto D. 5 Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,25 8,00 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 1,74 (m, 4H).

10

Ejemplo 48

Síntesis del compuesto eee (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NH-(S)CH(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto ddd, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 10. Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  8,50 (q, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,40-6,91 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,45 (m, 2H).

15

Ejemplo 49

Síntesis de compuesto eee (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = N-pirrolidinil-2-(S)-carboxamida)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto ddd, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 10.

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  8,45-6,95 (m, 9H), 4,45-4,25 (dd, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,20-1,80 (m, 4H).

20

25

Ejemplo 50

Síntesis del compuesto eee (NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto ddd, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 10.

30

Esquema G-2 indanos

35

40

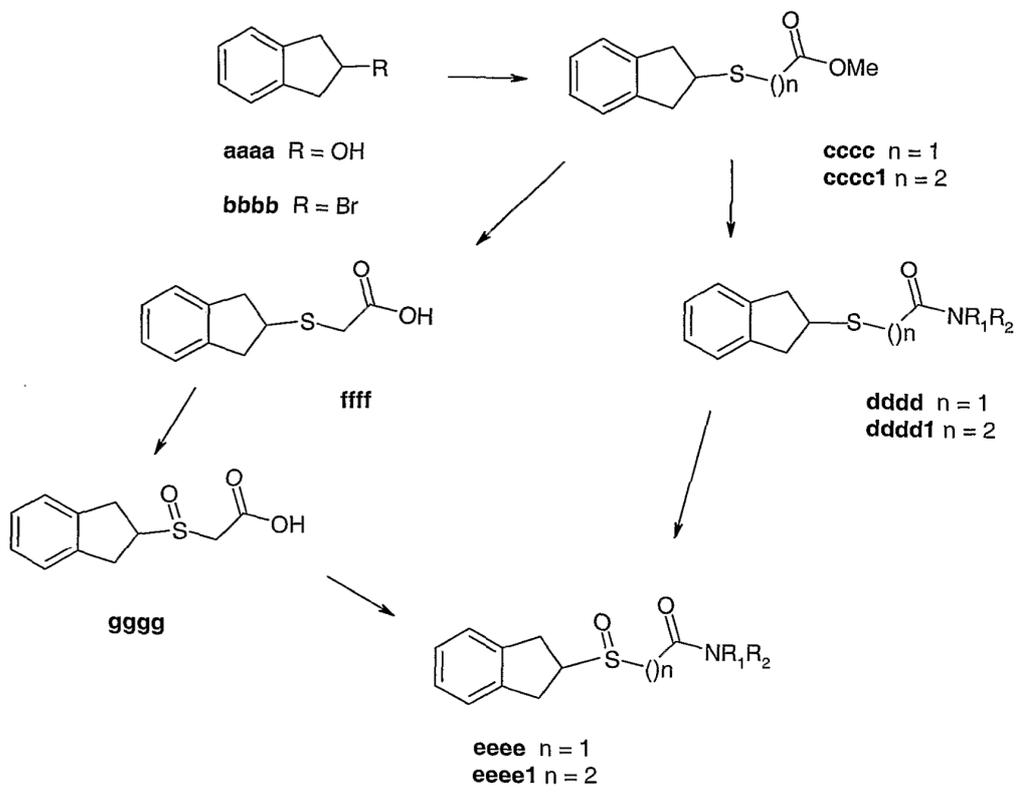
45

50

55

60

65



Preparación 1

Síntesis del compuesto bbbb

A una solución agitada de aaaa compuesto (26,8 g, 200 mmol) y trifenilfosfina (55,2 g, 210 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (400 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió lentamente bromo (10,8 ml, 212 mmol) a 0°C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Después se concentró a presión reducida con calentamiento suave (40 ° C) y el residuo caliente se vertió lentamente en Et<sub>2</sub>O (400 ml) con agitación vigorosa. La solución se enfrió a 0 ° C durante 15 mm y se filtró. El filtrado se lavó con 5% aq. solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un compuesto bbbb (38,4 g, Rf = 0,75 en 9:1 acetato de etilo / ciclohexano) como un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. El método es una adaptación de un procedimiento descrito anteriormente en JMed Chew. 1994, 37, 1.586 - 1601.

#### Ejemplo 51

Síntesis del compuesto cccc

A una solución enfriada (baño de hielo) de t-butilato (6,9 g, 61 mmol) en metanol seco (150 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadió acetato de metilo 2-sulfanil (5,5 ml, 62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 mm adicionales y a la misma una solución de compuesto bbbb (10 g, 51 mmol) en metanol seco (20 ml) se añadió lentamente. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h., se concentró hasta la sequedad y se inactivó con una solución de cloruro de amonio sat. (200 ml). A continuación, se extrajo en acetato de etilo (2 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentró a vacío para generar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de sílice de gel (ciclohexano: acetato de etilo :: 9:1) para dar 8,46 g de compuesto cccc (aceite, Rf = 0,32 en 9:1 de ciclohexano / acetato de etilo).

#### Ejemplo 52

Síntesis del compuesto ccccl

Este compuesto se preparó a partir del compuesto bbbb, siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 51, usando 3-sulfanilpropanoato de metil en lugar de acetato de metilo 2-sulfanil. Rf = 0,36 (9:1 de ciclohexano / acetato de etilo).

#### Ejemplo 53

Síntesis de compuesto dddd (NR1R2 N-pirrolidinilo)

A una solución de compuesto cccc (1 g, 4,5 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente se añadió pirrolidina (0,45 mL, 5,4 mmol) seguido de una solución de hidruro de trimetilaluminio en tolueno (2M, 2,7 mL, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 96 h, se diluyó con diclorometano (50 mL) y cuidadosamente se inactivó con solución en HCl (gota a gota; 50 mL). La capa orgánica se separó y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol :: 98:2) para generar 0,78 g de compuesto dddd (NR1R2 = N-pirrolidinilo). Rf = 0,24 (98:2 diclorometano / metanol).

#### Ejemplo 54

Síntesis de compuesto dddd1 (NR1R2 = NH<sub>2</sub>)

Una mezcla del compuesto cccc1 (1 g; 4,2 mmol), MeOH (40 mL) y 28% NH<sub>4</sub>OH (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a sequedad, se tritura con agua y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en vacío para generar 0,64 g de compuesto dddd1 (NR1R2 = NH<sub>2</sub>) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Datos analíticos: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7,35 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,85-2,7 (m, 4H), 2,35 (t, 2H).

#### Ejemplo 55

Síntesis de compuesto dddd (NR1R2 = NH<sub>2</sub>)

Este compuesto se preparó a partir de compuesto cccc, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 54. Rf = 0,41 (95: 5 diclorometano / metanol).

#### Ejemplo 56

Síntesis del compuesto dddd (NR1R2 = NMe<sub>2</sub>)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto cccc siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 53 usando la amina apropiada. Rf = 0,27 (98: 2 de diclorometano / metanol).

#### Ejemplo 57

Síntesis del compuesto dddd (NR1R2 = (NTCHMe2))

Este compuesto se preparó a partir del compuesto cccc siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 53 usando la amina apropiada.

5 Rf = 0,35 (98:2 diclorometano / metanol).

Ejemplo 58

Síntesis del compuesto dddd (NR1R2 = N- (4-acetil) piperazinilo))

10 Este compuesto se preparó a partir del compuesto cccc siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 53 usando la amina apropiada.

Rf = 0,33 (94:6 diclorometano / metanol).

Ejemplo 59

15 Síntesis del compuesto dddd1 (NR1R2 = N-pirrolidinil)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto ccccl, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 53, usando la amina apropiada.

20 Rf = 0,27 (98:2 diclorometano / metanol).

Ejemplo 60

Síntesis del compuesto dddd1 (NR1R2 = NHCHMe2)

25 Este compuesto se preparó a partir del compuesto ccccl, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 53 usando la amina apropiada.

Rf = 0,25 (98:2 de diclorometano / metanol).

Ejemplo 61

30 Síntesis del compuesto dddd1 (NR1R2 = NMe2)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto ccccl, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 53 usando la amina apropiada.

Rf = 0,27 (98:2 diclorometano / metanol).

35 Ejemplo 62

Síntesis del compuesto ffff

40 A una solución enfriada (baño de hielo) del compuesto cccc (3,4 g, 16 mmol) en MeOH (36 mL) se añadió LiOH•H<sub>2</sub>O (1,9 g, 45 Mmol) en agua (12 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó por 1 h adicional, se diluyó con agua, se acidificó (1N HCl), y se extrajo varias veces en ET20. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para generar un residuo bruto que la trituration con éter de petróleo producido 2,3 g de compuesto ffff como un sólido blanco.

45 Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Datos analíticos: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,25 a 7,18 (m, 2H), 7,15-7,7,1 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,25 (dd, 2H), 2,85 (dd, 2H).

Ejemplo 63

50 Síntesis del compuesto gggg

A una solución del compuesto ffff (2,3 g, 11 mmol) en ácido acético (30 mL) a temperatura ambiente se añadió aq. peróxido de hidrógeno (30%, 1,4 ml, 15 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró y se lavó el residuo

55 sucesivamente con ácido acético y éter. El sólido se secó a vacío para dar 2,24 g de compuesto gggg que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos analíticos: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.3 a 7.2 (m, 2H), 7,15 (ancho, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 3.4 a 3.15 (m, 3H), 3,0 (dd, 1H).

60 Ejemplo 64

Síntesis de compuesto eeeel (NR1R2 = NH<sub>2</sub>)

65 A una solución de compuesto dddd1 (NR1R2 = NH<sub>2</sub>) (0,64 g; 2,9 mmol) en ácido acético (7 mL) a temperatura ambiente se añadió un peróxido de hidrógeno aq. (30% en peso, 0,38 mL, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicionales, se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol: 9:1) para dar 0,33 g del compuesto eeeel (NR1R2 = NH<sub>2</sub>). Rf = 0,43 (diclorometano / metanol 9:1).

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 7,5 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,5 (t, 2H).

#### Ejemplo 65

5 Síntesis de compuesto eeee (NR1R2 = N-pirrolidinil)

Este compuesto se preparó a partir de compuesto dddd (NR1R2 N-pirrolidinilo) siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 64. Rf = 0,36 en 95: 5 de diclorometano / metanol).

10 Datos analíticos: RMN-1H (DMSO-d6)  $\delta$ : 7,25 (m, 2H), 7,2 (amplio, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,45-3,15 (una serie de m, 5H), 3,0 (m, 1H), 1,8 (m ancho, 4H).

#### Ejemplo 66

Síntesis de compuesto eeee (NIR1R2 = N- (4-hidroxi) piperidinil)

15 A una solución enfriada (baño de hielo) de compuesto gggg (0,3 g; 1,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) se añadieron sucesivamente 4-piperidinol (0,15 g, 1,5 mmol), EDCI (0,28 g, 1,5 mmol) y HOBT (0,2 g; 1,5 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h. A continuación se lavó sucesivamente con ácido (1N HCl) y agua, secado (MgSO<sub>4</sub>) y concentrado a vacío para generar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 de diclorometano / metanol) para dar 0,2 g de compuesto eeee. (NR1R2 = N-(4-hidroxi)piperidinilo. Rf = 0,43 (9:1 diclorometano / metanol).

20 Datos analíticos: 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,2 (ancho, 4H), 4,05 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,3 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 1,95 (ancho, 2H), 1,55 30 (ancho, 2H).

#### Ejemplo 67

25 Síntesis de compuesto eeee (NR1R2 = NH<sub>2</sub>)

Este compuesto se preparó a partir de compuesto dddd (NR1R2 = NH<sub>2</sub>) después del mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 64. Rf = 0,16 (95:5 diclorometano / metanol).

30 Datos analíticos: 1H-RMN (DMSO-d6)  $\delta$ : 7,70 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,4 a 3,1 (m, 3H), 3,0 (dd, 1H).

#### Ejemplo 68

Síntesis del compuesto eeee (NR1R2 = NMe<sub>2</sub>)

35 Este compuesto se preparó a partir compuesto dddd (NR1R2 NMe<sub>2</sub>) después del mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 64. Rf = 0,28 (95:5 diclorometano / metanol).

40 Datos analíticos: 1H-RMN (DMSO-d6):  $\delta$ : 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,1 (amplio, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,3 a 3,1 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,0 (m, 1H) 2,85 (s, 3H).

#### Ejemplo 69

Síntesis del compuesto eeee (NR1R2 = NHCHMe<sub>2</sub>)

45 Este compuesto se preparó a partir de compuesto dddd (NR1R2 = NHCHMe<sub>2</sub>), siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 64.

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 8,2 (d ancho, 1H), 7,3 a 7,1 (m, 4H), 3,85 (M, 2H), 3,65 (d, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,4 a 3,2 (m, 4H), 3,0 (dd, 1H) 1,1 (d, 6H).

#### Ejemplo 70

50 Síntesis de compuesto eeee (NR1R2 = N-(4-acetil)piperazinilo)

Este compuesto se preparó a partir de compuesto dddd (NR1R2 = N-(4-acetil)-piperazinil) siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 64.

55 Datos analíticos: 1H-RMN (DMSO-d6)  $\delta$ : 7,3 a 7,1 (ancho, 4H), 4,1 a 3,95 (ancho, 2H), 3,85 (ancho, 1H), 3,6 a 3,2 (m ancho, 11H), 3,0 (dd, 1H), 2,0 (s ancho, 3H).

#### Ejemplo 71

Síntesis del compuesto eeee (NR1R2 = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH)

60 Este compuesto se preparó a partir del compuesto gggg siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 66 usando hidroxietoxietilamina en lugar de 4-piperidinol. Rf = 0,33 (9:1 de diclorometano / metanol).

65 Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 8,3 (s ancho, 1H), 7,3 a 7,1 (amplio, 4H), 4,55 (s ancho, 1H), 3,8 (amplio, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,55-3,1 (ancho, 11H), 3,05 (ancho dd, 1H).

#### Ejemplo 72

15 Síntesis de eeeel compuesto (NR1R2 = N-pirrolidinil)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto dddd (NR1R2 = N-pirrolidinil) siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 64. Rf = 0,43 (93: 7

5 diclorometano / metanol).

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 7,3 a 7,1 (m, 4H), 3,75 (m, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,4 a 3,2 (m, 5H), 3,1 a 2,9 (m, 2H), 2,8 (q, 1H), 2,7 (q, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H).

#### Ejemplo 73

10 Síntesis de compuesto eeeel (NR1R2 = NHCHMe2)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto dddd (NR1R2 = NHCHMe2) siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 64. Rf = 0,49 (9: 1 diclorometano / metanol).

15 Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 7,9 (d, 1H), 7,3 a 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,4 a 3,1 (m, 3H), 3,5 a 2,9 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 1,05 (d, 6H).

#### Ejemplo 74

20 Síntesis de compuesto eeeel (NR1R2 NMe2)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto dddd (NR1R2 = NMe2) después del mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 64. Rf = 0,24 (95: 5 de diclorometano / metanol).

Datos analíticos: 1H-RMN (DMSO-d6)  $\delta$ : 7,3 a 7,2 (amplio, 2H), 7,1 (ancho, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,4 a 3,2 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,75 (ancho, 4H).

25

#### Ejemplo 75

Síntesis del compuesto eeee (NR1R2 = NH(CH2)20H)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto gggg siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 66 usando hidroxietilamina en lugar de 4-piperidinol.

30 Rf = 0,35 (9: 1 de diclorometano / metanol).

Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 8,3 (m, 1H), 7,3 a 7,2 (m, 2H), 7,1 (ancho, 2H), 4,7 (t, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,35 a 3,1 (m, 4H), 3,05 (dd, 1H).

#### Ejemplo 83

35 Síntesis del compuesto eeee (NR1R2 = NHCH2CN)

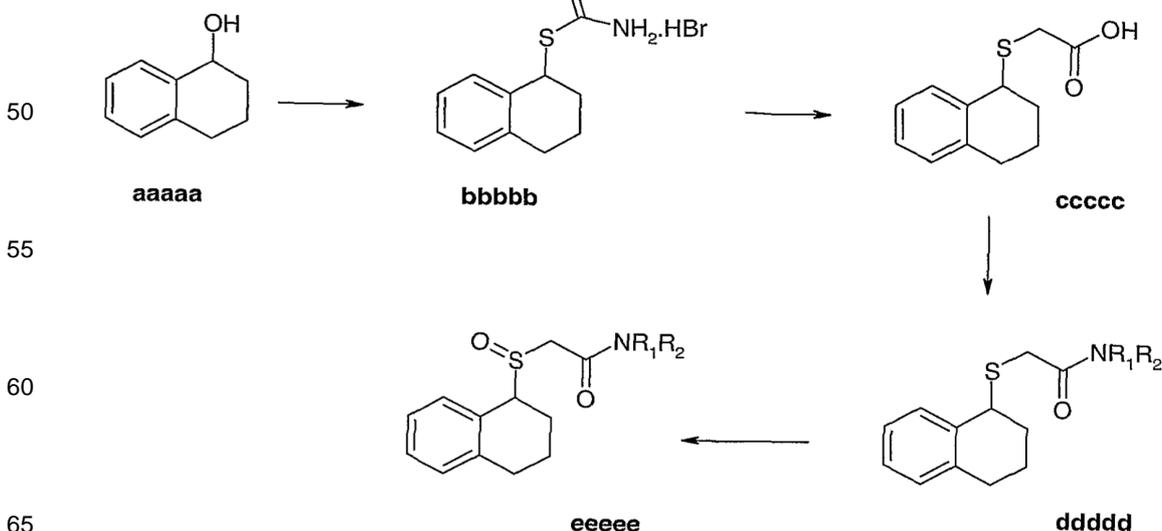
Este compuesto se preparó a partir de compuesto cccc siguiendo el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 53 usando la amina apropiada. Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 9,0 (t, 1H), 7,30 -7,10 (m ancho, 4H), 4,25 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,4 a 3,10 (m, 3H), 3,0 (dd, 1H).

40

MS: 285 (M + Na).

#### Esquema H: Tetrahidronaftalenos

45



Ejemplo 76

Síntesis del compuesto ccccc

5 A partir de compuesto aaaaa, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 1. De este modo, la reacción entre 10 g de compuesto aaaaa y 7,4 g de tiourea en la presencia de 68 mL de 48% HBr. generó 18,6 g de compuesto bbbbb (sólido blanco; Rf: 7,16 min).

10 Posteriormente, la reacción entre 18,5 g de compuesto bbbbb y 6,6 g de ácido quioroacético en presencia de NaOH aq. produjo 12,85 g del compuesto ccccc como un aceite (Rf: 10,84 min).

Ejemplo 77

Síntesis de compuesto ddddd (NR1R2 = NH2)

15 A partir de compuesto ccccc, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 3. Por lo tanto, la reacción entre 2 g de compuesto ccccc y 1,8 g de complejo NH3HOBt en presencia de EDCI generó 1,4 g de compuesto ddddd (NR1R2 = NH2, Rt: 9,43 mm).

Ejemplo 78

Síntesis de compuesto ddddd (NR1R2 = N-pirrolidinil)

20 A partir de compuesto ccccc, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 5. Por lo tanto, la reacción entre 2 g de compuesto ccccc y 0,77 g de pirrolidina en presencia de TBTU generó 2 g de compuesto ddddd (NR1R2 N-pirrolidinilo, Rt: 12.04 min).

Ejemplo 79

Síntesis de compuesto ddddd (NR1R2 = NMe2)

25 A partir de compuesto ccccc, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 5. Por lo tanto, la reacción entre 2 g de compuesto ccccc y 0,9 g de hidrocioruro de dimetilamina en presencia de TBTU generó 1,6 g de compuesto ddddd (NR1R2 = NMe2, Rt: 10.85 mm).

Ejemplo 80

Síntesis de compuesto eeeee (NR1R2 = NH2)

35 A partir de compuesto ddddd (NR1R2 = NH2), se preparó este compuesto siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 10. Por lo tanto, la oxidación de 1,4 g de compuesto ddddd (NR1R2 = NH2) con H2O2 ac. 50% generó 1,18 g de compuesto eeeee (NR1R2 = NH2).

40 Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  7,67 (d, 2H), 7,38-7,14 (m, 4H), 4,27 (t, 0,5H), 4,19 (t, 0,5H), 3,68-3,46 (m, 2H), 2,74 (t, 1H), 2,68 (t, 1H), 2,36-2,27 (m, 0,5H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 0,5H), 1,75-1,61 (m, 1H).

Ejemplo 81

Síntesis de compuesto eeeee (NR1R2 = N-pirrolidinil)

45 A partir de compuesto ddddd (NR1R2 = N-pirrolidinilo), este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 12. De este modo, la oxidación de 2 g de compuesto ddddd (NR1R2 = N-pirrolidinil) con H2O2 ac. 50% generó 0,37 g de compuesto eeeee (NR1R2 = N-pirrolidinilo).

50 Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  7,44-7,42 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 3H), 4,34 (t, 0,25H), 4,28 (t, 0,75H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,55-3,28 (m, 4H), 2,75 (t, 0,5 H), 2,69 (t, 1,5H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 1H).

Ejemplo 82

Síntesis del compuesto eeeee (NR1R2 = NMe2)

55 A partir de compuesto ddddd (NR1R2 = NMe2), este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 14. Por lo tanto, la oxidación de 1,6 g de compuesto ddddd (NR1R2 = NMe2) con H2O2 ac. 50% generó 0,3 g de compuesto eeeee (NR1R2 = NMe2). Datos analíticos: 1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  7,50-7,10 (m, 4H), 4,32 (t, 0,67 H), 4,25 (t, 0,33 H), 3,97 (s, 0,67 H), 3,91 (s, 1,33 H), 3,02 (s, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,75 (t, 1,33H), 2,68 (t, 0,67 H), 2,34-1,63 (m, 4H).

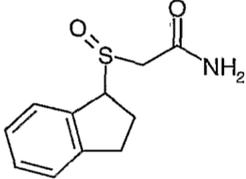
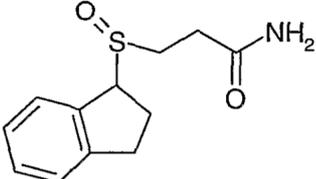
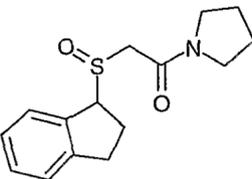
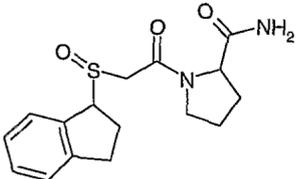
60 La presente invención abarca los compuestos ejemplares 10-17, 19, 26-30, 33, 34, 45-50, 64-75 y 80-83 que se expone en la siguiente tabla. La invención también abarca todos los compuestos expuestos en la tabla siguiente para el uso en un método de tratamiento según las reclamaciones 18 y 19. La invención también abarca los usos de todos los compuestos indicados en la siguiente tabla en la fabricación de un medicamento para los tratamientos citados en las reivindicaciones 21 y 22. la lista está destinada a ser únicamente representativa y no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera:

65

**Tabla 1**

Nº de ejemplo

Estructura

Example No.	Structure
10	
11	
12	
13	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

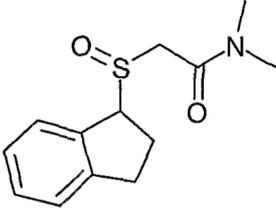
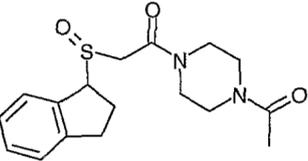
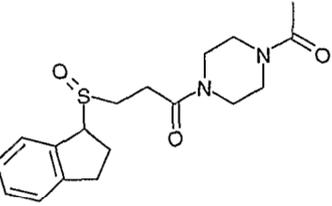
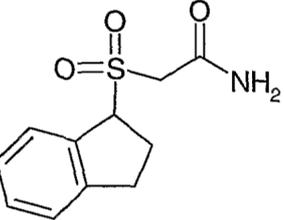
45

50

55

60

65

Example No.	Structure
14	
15	
16	
17	

5

10

15

20

25

30

35

40

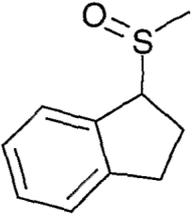
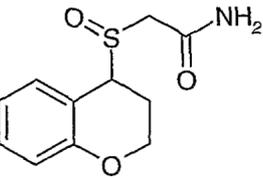
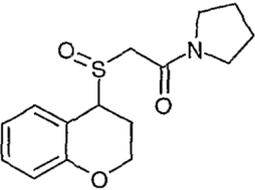
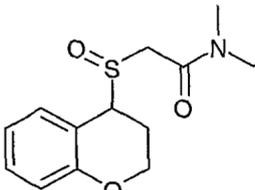
45

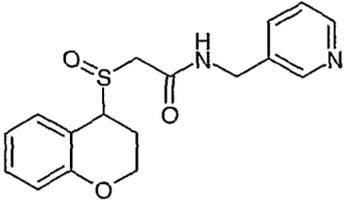
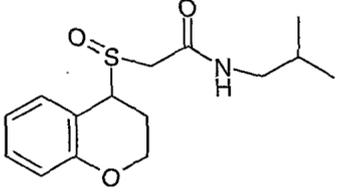
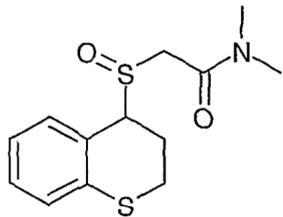
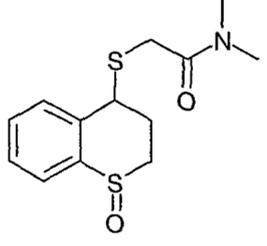
50

55

60

65

Example No.	Structure
19	 <p>Chemical structure of 1-(methylsulfonyl)indane, showing a fused benzene and five-membered ring system with a methylsulfonyl group attached to the five-membered ring.</p>
26	 <p>Chemical structure of 1-(2-aminomethylsulfonyl)isoindoline, showing a fused benzene and six-membered ring system with an oxygen atom, and a 2-aminomethylsulfonyl group attached to the six-membered ring.</p>
27	 <p>Chemical structure of 1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethylsulfonyl)isoindoline, showing a fused benzene and six-membered ring system with an oxygen atom, and a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethylsulfonyl group attached to the six-membered ring.</p>
28	 <p>Chemical structure of 1-(2-(dimethylamino)ethylsulfonyl)isoindoline, showing a fused benzene and six-membered ring system with an oxygen atom, and a 2-(dimethylamino)ethylsulfonyl group attached to the six-membered ring.</p>

Example No.	Structure
29	 <chem>C1CN(C1c2ccccc2)S(=O)(=O)CC(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>
30	 <chem>CC(C)CN(C(=O)CS(=O)(=O)c1c2ccccc2o1)C3=CC=CC=C3</chem>
33	 <chem>CN(C)C(=O)CS(=O)(=O)c1c2ccccc2s1</chem>
34	 <chem>CN(C)C(=O)CS(=O)c1c2ccccc2s1</chem>

5

10

15

20

25

30

35

40

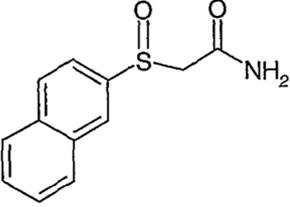
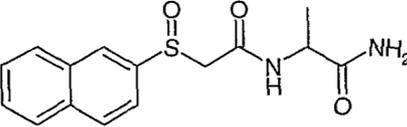
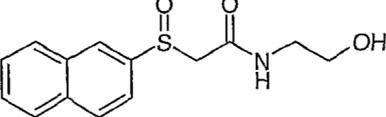
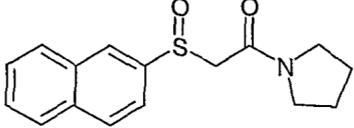
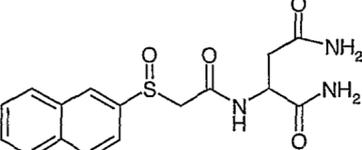
45

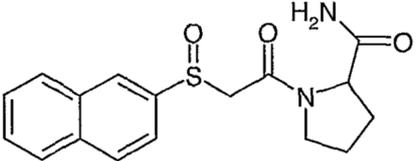
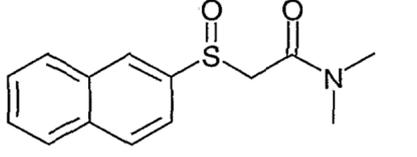
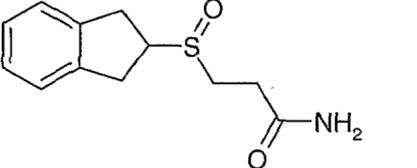
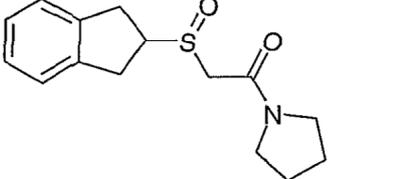
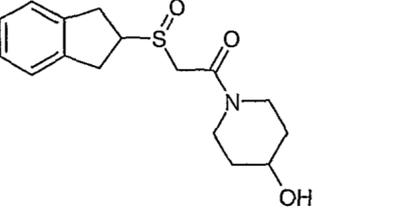
50

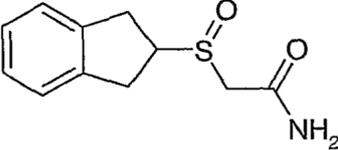
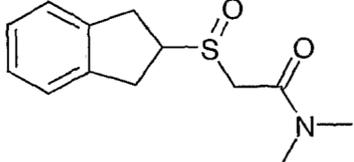
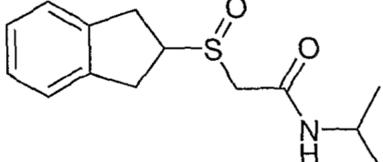
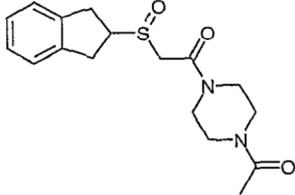
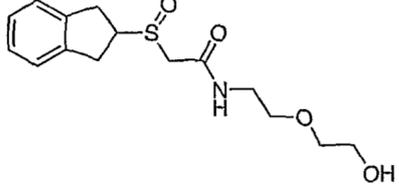
55

60

65

Example No.	Structure
44	 <p>Chemical structure of N-(naphthalen-1-yl)acetamide, showing a naphthalene ring system connected to a methylene group, which is further connected to an acetamide group (-NH<sub>2</sub>).</p>
45	 <p>Chemical structure of N-(naphthalen-1-yl)-2-amino-3-methylbutanamide, showing a naphthalene ring system connected to a methylene group, which is further connected to a secondary amide group (-NH-) attached to a 2-amino-3-methylbutanamide moiety.</p>
46	 <p>Chemical structure of N-(naphthalen-1-yl)propanamide, showing a naphthalene ring system connected to a methylene group, which is further connected to a secondary amide group (-NH-) attached to a propanamide moiety.</p>
47	 <p>Chemical structure of N-(naphthalen-1-yl)acetamide, showing a naphthalene ring system connected to a methylene group, which is further connected to an acetamide group (-NH<sub>2</sub>).</p>
48	 <p>Chemical structure of N-(naphthalen-1-yl)-2,6-diaminopropanamide, showing a naphthalene ring system connected to a methylene group, which is further connected to a secondary amide group (-NH-) attached to a 2,6-diaminopropanamide moiety.</p>

Example No.	Structure
49	 <chem>NC(=O)N1CCCC1C(=O)CS(=O)c2ccc3ccccc3c2</chem>
50	 <chem>CN(C)C(=O)CS(=O)c2ccc3ccccc3c2</chem>
64	 <chem>NC(=O)CCS(=O)c1ccc2ccccc12</chem>
65	 <chem>O=C1NCCCC1CS(=O)c2ccc3ccccc23</chem>
66	 <chem>O=C1N(CCCO)CCN1CS(=O)c2ccc3ccccc23</chem>

Example No.	Structure
5 67	 <chem>NC(=O)CS1Cc2ccccc21</chem>
15 20 25 68	 <chem>CN(C)C(=O)CS1Cc2ccccc21</chem>
30 35 69	 <chem>CC(C)NC(=O)CS1Cc2ccccc21</chem>
40 45 50 70	 <chem>CC(=O)N1CCN(CS1)C(=O)NC2Cc3ccccc32</chem>
55 60 65 71	 <chem>OCCOCCNC(=O)CS1Cc2ccccc21</chem>

Example No.	Structure
72	
73	
74	
75	
80	

5

10

15

20

25

30

35

40

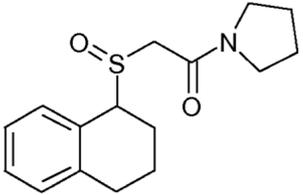
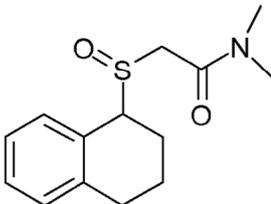
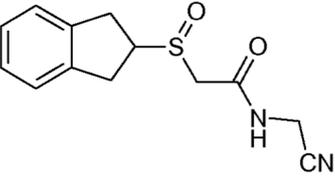
45

50

55

60

65

Example No.	Structure
81	
82	
83	

### Utilidad

La presente invención proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento de enfermedades y afecciones en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades, tales como somnolencia excesiva, la promoción y / o mejora de la vigilia (preferiblemente mejora de vigilia en pacientes con excesiva somnolencia asociada a narcolepsia, apnea del sueño (preferiblemente obstructiva del sueño de apnea / hipopnea) y el trastorno por turnos), el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, la isquemia cerebral, apoplejía, trastornos de la alimentación, trastorno de déficit de atención ("ADD"), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad ("ADHD"), la depresión, la esquizofrenia, la fatiga (preferiblemente la fatiga asociada con el cáncer o enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple y el síndrome de fatiga crónica), estimulación del apetito y aumento de peso y la mejora de la disfunción cognitiva.

### Metodología: Evaluación de la promoción de la actividad despertadora en ratas

La metodología utilizada para la evaluación de la promoción de la actividad despertadora de compuestos de prueba se basa en aquella descrito por Edgar y Seidel, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 283: 757-

769, 1997

**Cirugía Animal.** Ratas Wistar, adultos, machos (275-320g de Charles River Laboratories, Wilmington, MA) fueron anestesiados (Nembutal, 45 mg / kg, ip.) y quirúrgicamente preparadas con implantes para el registro de EEG crónica (encefalográfico) y la grabación EMG (electromiográfica). Los implantes EEG se hicieron a partir de componentes disponibles en el comercio (Plastics One, Roanoke, VA). señales de EEG se registraron a partir de electrodos de tornillo de acero inoxidable: 2 frontales (+3,0 mm AP del bregma,  $\pm$  2,0 mm ML), y 2 occipital (-4,0 mm AP del bregma,  $\pm$  2.0 mm ML). Dos alambres de acero inoxidable recubiertos de teflón se colocaron debajo de los músculos de la nuca trapezoidales para la grabación de EMG. Todos los cables de los electrodos se insertan en un pedestal conector y el pedestal fijado al cráneo por el acrílico dental aplicación. Antibióticos se administró tras la cirugía y crema antibiótica se aplicó a los bordes de la herida para prevenir la infección. Al menos una semana transcurrida entre la cirugía y la grabación.

**El ambiente de grabación.** Posquirúrgicamente, las ratas fueron alojados en parejas en una habitación aislada. Los alimentos y el agua estaban disponibles ad libitum, la temperatura ambiente era de 21°C, y la humedad fue de 55%. Al menos 24 horas antes de la grabación, se colocaron en contenedores de nalgono (31 x 31 x 31 cm) con una tapa de rejilla de alambre, y la entrada a la habitación estaba prohibido durante el día de grabación a excepción de dosificación. Se colocaron los contenedores en un estante con dos estantes, 4 contenedores por estante. Las luces de la habitación de arriba fluorescentes se establecieron en un ciclo de luz / oscuridad de 24 hr. (desde las 7 de la mañana hasta las 7 PM). Los niveles de luz dentro de los contenedores fueron de 38 y 25 luz durante los estantes superior e inferior, respectivamente. Fondo blanco-ruido (68 dB dentro de los contenedores) estaba presente en la sala para enmascarar los sonidos de ambiente.

**Adquisición de datos.** Señales EEG y EMG fueron conducidos a través de cables a un conmutador (Plastics One) y luego a preamplificadores (modelo 1700, A-M Systems, Carlsborg, WA). Señales de EEG y EMG fueron amplificadas (10K y 1K, respectivamente) y la banda de paso se filtró entre 0,3 y 500 Hz para EEG y entre 10 y 500 Hz para EMG.

Estas señales se digitalizaron a 128 muestras por segundo usando el software de investigación sueño de ICELUS (NI, Opp, U. de Texas; ver Opp, Fisiología y Comportamiento 63: 67-74, 1998 e Imeri, Mancía y Opp, Neuroscience 92: 745 -749 de 1999 \$ ejecutándose mediante el software Labview 5.1 y el hardware de adquisición de datos (PCI-MIO-16E-4; National Instruments, Austin, TX). En el día de la administración, los datos se registraron durante 6 a 10 horas comenzando a las 11 am.

La administración del fármaco y el diseño del estudio. Los compuestos se evaluaron en 10 grupos de 4 a 8 ratas llevadas a cabo en una o dos sesiones de ensayo separadas. Cada animal fue puesto a prueba con un compuesto o vehículo diferente durante hasta 10 semanas con al menos 7 días entre ensayos consecutivos. Un grupo vehículo se incluyó en todos los experimentos, y cada animal recibió vehículo en cada cuarta prueba. Los compuestos de ensayo se suspendieron en metilcelulosa estéril 0,25% (pH = 6,2; Upjohn Co., Kalamazoo, MI) a 30 mg / mL. A menos que se indique lo contrario, los compuestos se administraron a una dosis única de 100 mg/kg. La dosificación se llevaba a cabo al mediodía, mientras que las ratas predominantemente estaban dormidas. Cada rata se sacó de su contenedor, una inyección intraperitoneal en un volumen de 5 mL/kg, y se sustituyó. La dosificación requirió de aproximadamente 30 seg por rata.

Puntuación de sueño / despertar. La actividad de sueño / despertar se determinó utilizando un procedimiento de puntuación que implica la puntuación manual mediante el software ICELUS, seguido de la aplicación de un programa de autopuntuación escrito en Microsoft Excel (Microsoft, Inc., Redmond, WA) El programa ICELUS muestra los datos de EEG y EMG en bloques de 6 segundos junto con las amplitudes del espectro de frecuencias EEG (FFT). El estado de conciencia se anotó como despierto, movimiento ocular rápido (REM) o de ondas lentas o sueño no REM de acuerdo con el análisis visual de la frecuencia EEG y características de amplitud y actividad EMG (OPP y Krueger, 1994; Van Gelder, et al, 1991;. Edgar, et al, 1991, 1997;. Seidel, et al, 1995, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad). En esencia, la actividad de vigilia consiste en la actividad EEG de relativamente baja amplitud con potencia relativamente más baja en la banda de frecuencias 0,5-6 Hz, acompañado de la actividad moderada a 13 mg de alto nivel. En un estado de vigilia en particular ("vigilia-theta"), la potencia del EEG se puede enfocar relativamente en el rango de 6-9 Hz (theta), pero la actividad significativa EMG está siempre presente. El sueño NREM se caracteriza por la actividad EEG de relativamente alta amplitud con relativamente mayor potencia en la banda de baja frecuencia 0,5-6 Hz, acompañada de poca o ninguna actividad EMG. El sueño REM se caracteriza por EEG de amplitud moderada y constante centrado en el intervalo theta (6-9 Hz), similar a la vigilia theta, pero sin actividad EMG.

Para convertir los datos a puntuaciones de etapa de sueño / vigilia, normalmente la primera hora de actividad (antes de la dosis) se obtiene de forma manual en estados de sueño, vigilia, o REM. Los movimientos posteriores se evaluaron utilizando un algoritmo informático que tiene en cuenta las amplitudes de FFT, la actividad theta de banda, y la actividad EMG por cada época de 6 segundos. Un procedimiento iterativo se utiliza para ajustar 3 umbrales de los parámetros diferentes hasta que la primera hora de los datos anotados por el algoritmo informático coincide lo más estrechamente posible con los valores manuales. Estos valores de los parámetros se utilizan para marcar la

actividad restante. Los datos se reducen a "despertar" (despertar + actividad theta de despertar) o "sueño" (REM + no-REM) para cada época 6 seg. Después se calculó el tiempo pasado despierto para cada intervalo de 5 y 30 min relativo a un período de tiempo específico de la dosificación (aproximadamente 12:00 horas).

## 5 Análisis de datos y estadísticas.

Se utilizaron dos medidas de resultado básicos para determinar si un compuesto exhibió actividad de mejora del despertar. El primero fue el porcentaje de tiempo despierto (0 - 100%) por cada período de 30 min después de la dosificación. El segundo fue la suma en cuestión de minutos del tiempo empleado despierto durante los primeros 6 períodos de media hora después de la dosificación (3 hr AUC; máximo 180 min).

Para los fines de la actividad de averiguación de un compuesto de ensayo, los valores de actividad despertadora se compararon con los valores correspondientes de vehículos. Los valores de los vehículos eran de dos tipos. El primer tipo fue el correspondiente al vehículo dentro del experimento, es decir, un valor derivado del grupo de vehículo ejecutarse simultáneamente con el compuesto de ensayo. Un segundo valor de vehículo de referencia también se utilizó para la comparación, que consistía en el valor medio de AUC de 3 horas calculado a partir de 234 animales en 59 experimentos independientes llevados a cabo durante el mismo período de tiempo que las evaluaciones de los compuestos de ensayo (media  $\pm$  SD 69,22  $\pm$  20,12; límites de confianza de 95% = 66.63 - 71.81). Dos de cola, pruebas t no pareadas se realizaron en los valores de tiempo de atención de fármaco frente a los animales tratados con vehículo, y compuestos con  $p \leq 0,05$  se consideraron de promoción significativa del despertar. Un compuesto de prueba se considera activo como agente promotor del despertar si cumple uno o más de los siguientes tres criterios.

(i) El valor AUC de 3 horas para el compuesto de ensayo era significativamente mayor ( $p \leq 0,05$ ) que el valor de despertar medio para el grupo de vehículo de referencia (N = 234).

(ii) El valor AUC de 3 horas para el compuesto de prueba fue significativamente mayor ( $p: 5 \leq 0,05$ ) que el valor correspondiente para el grupo dentro del grupo de vehículo de experimento.

(iii) Uno o más de los valores de tiempo de atención de media hora desde 0,5 a 2 horas ancho después de la dosificación fueron significativamente mayores ( $p \leq 0,05$ ) en el grupo de compuesto de ensayo en comparación con el grupo de vehículo dentro del experimento.

## Resultados.

Los compuestos de la invención o bien han demostrado o se espera que demostrarán su utilidad para la promoción de la actividad de despertar.

## Referencias.

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

## 50 Dosificación y formulación.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para el tratamiento para fines terapéuticos por cualquier medio que resulte en el contacto del agente activo con el sitio de agente de acción en un sujeto. Los compuestos se pueden administrar por cualesquiera medios convencionales disponibles para su uso junto con productos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, analgésicos, o en combinación con antidepresivos, que incluyen pero no se limitan a los antidepresivos tricíclicos ("ATC"), inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina ("ISRS"), inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina ("IRSN"), inhibidores de recaptación de dopamina ("IRD"), inhibidores de recaptación de noradrenalina ("IRN"), inhibidores de recaptación de dopamina, serotonina, noradrenalina ("IRDSN") e inhibidores de oxidasa de monoamina ("IOM"), incluyendo inhibidores reversibles de oxidasa de monoamina de tipo A (IROM). Los compuestos de la presente invención se administran preferiblemente en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en este documento.

Una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse fácilmente por el médico tratante, como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales. la dosis eficaz variará dependiendo de una serie de factores,

incluyendo la farmacodinámica del agente activo, el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, la edad, el peso y salud del paciente particular, la formulación del principio activo y su modo y frecuencia de administración, y el efecto deseado con una minimización de los efectos secundarios. Típicamente, los compuestos se administran a niveles de dosificación más bajos, con un aumento gradual hasta que se consiga el efecto deseado.

Intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,01 mg / kg a aproximadamente 100 mg / kg de peso corporal por día, con una dosis preferida de aproximadamente 0,01 mg / kg a 10 mg / kg de peso corporal por día. Una dosis diaria típica para seres humanos adultos puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg del agente activo, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 mg, e incluyendo 25, 50, 85, 100, 150, 170, 200, 255, 250, 255, 340, 400, 425, 500, 600, 700, 25 750, 800, y 900 mg de dosis, y las dosis equivalentes para un niño humano.

Los compuestos se pueden administrar en una o más formas de dosis unitarias, y pueden administrarse en una sola dosis diaria o en dos, tres o cuatro dosis por día. La dosis unitaria varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 mg, e incluyendo 25, 50, 85, 100, 150, 170, 200, 255, 250, 255, 340, 400, 425, 30 500, 600, 700, 750, 800, y 900 mg de dosis unitarias, y dosis unitarias equivalentes para un niño humano. En particular, las unidades de dosificación varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg administrados de una a cuatro veces al día, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, dos veces al día. En un método alternativo de descripción de una dosis eficaz, una dosis unitaria oral es una que es necesaria para alcanzar un nivel sérico en sangre de aproximadamente 0,05 a 20 µg/ml en un sujeto, y preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 µg/ml.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas por mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente excipientes aceptables. El agente activo puede estar presente en aproximadamente 0,5 a 95% en peso de la composición. Los excipientes se seleccionan sobre la base de la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica estándar, como se describe, por ejemplo, en Remington: La Ciencia y Práctica de la Farmacia, 20a ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000.

Las composiciones se pueden preparar para la administración por medios orales, incluyendo comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y similares; medios parenterales, incluyendo medios intravenosos, intramusculares, y subcutáneos; medios tópicos o transdérmicos, incluyendo parches, cremas, pomadas, lociones, pastas, geles, soluciones, suspensiones, aerosoles, polvos y similares; medios transmucosales, incluyendo medios nasales, rectales, vaginales, sublinguales y bucales; medios oftálmicos o inhalación. Preferiblemente, las composiciones se preparan para administración oral, particularmente en forma de comprimidos, cápsulas o jarabes; administración parenteral, particularmente en forma de soluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; administración intranasal, particularmente en la forma de polvos, gotas nasales, o aerosoles; o para uso tópico, tales como parches, cremas, ungüentos y lociones.

Para la administración oral, los comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y similares pueden contener uno o más de los siguientes: diluyentes o cargas tales como almidón, o celulosa; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, gelatinas, o polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón o derivados de celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes tales como sacarosa o sacarina; y agentes aromatizantes tales como menta o aroma de cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los ingredientes anteriores y también pueden contener un vehículo semi-sólido o líquido, tal como un polietilenglicol.

Las formas de dosificación orales sólidas pueden tener recubrimientos de azúcar, goma laca, o agentes entéricos.

Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc., o puede proporcionarse como un producto seco para la reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, diluyentes, edulcorantes y agentes aromatizantes, colorantes y conservantes.

Las composiciones también se puede administrar parenteralmente. Las formas aceptables farmacéuticas para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas estériles o suspensiones. Los vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios de comunicación, tamponados y similares. Disolventes no acuosos incluyen alcoholes y glicoles, tales como etanol y polietilenglicoles; aceites, tales como aceites vegetales; ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, y similares. Otros componentes pueden añadirse, incluyendo tensioactivos; tales como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, tales como cloruro de sodio; fluido y agentes de reposición de nutrientes; reponedores de electrolitos; agentes que controlan la liberación de los compuestos activos, tales como monoestearato de aluminio, y diversos copolímeros; agentes antibacterianos, tales como chiorobutanol, o fenol; tampones; agentes de suspensión; agentes espesantes; y similares. Las preparaciones parenterales se pueden encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples. Otros sistemas de suministro parenteral

potencialmente útil para los compuestos activos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas.

5 Otros modos posibles de administración incluyen formulaciones para inhalación que incluyen medios tales como polvo seco, aerosol o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, éter de polioxietileno-9-lauril, glicocolato y desoxicolato o soluciones oleosas para la administración en forma de gotas nasales o como un gel para aplicarse por vía intranasal. Las formulaciones para uso tópico están en la forma de un ungüento, crema o gel. Típicamente, estas formas incluyen un vehículo, tal como vaselina, lanolina, alcohol estearílico, polietilenglicoles o sus combinaciones, y, o bien un agente emulsionante, tal como laurilsulfato de sodio, o un agente gelificante, tal como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica pueden proporcionarse como parches discretos, como en un sistema de depósito o microdepósito, sistema de control de difusión adhesivo o un sistema de matriz de tipo de dispersión. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo pastillas y pueden incluir también una base aromatizada, tal como sacarosa o acacia y otros excipientes tales como glicocolato.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se proporcionan preferiblemente como dosis unitaria supositoria, con un soporte a base sólida, como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato.

20 Las composiciones de la presente invención se pueden formular para controlar y / o retrasar la liberación del agente activo. Tales composiciones controladas, prolongadas, retardadas, sostenidas, o de liberación extendida son bien conocidas en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, depósito o matriz de difusión de productos, así como sistemas de disolución. Algunas composiciones pueden utilizar, por ejemplo, el polímero biocompatible biodegradable de lactida, copolímero de lactida / glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno como excipientes.

25

30

35

40

45

50

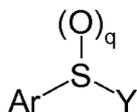
55

60

65

## REIVINDICACIONES

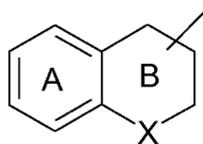
1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

Ar es

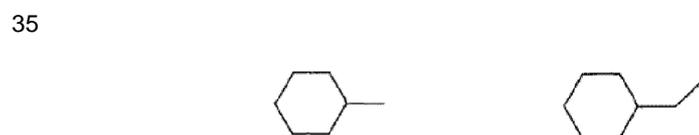
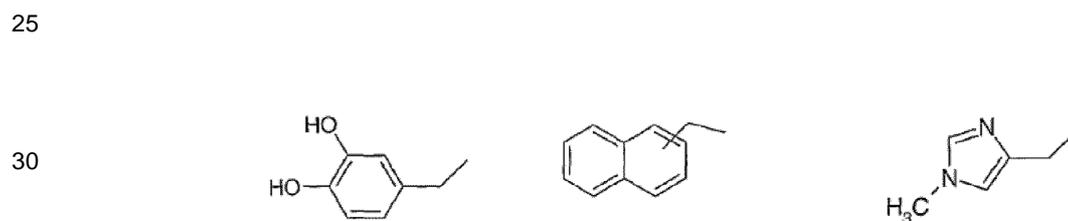


donde X es un enlace, CH<sub>2</sub>, O, S(O), o NR<sup>10</sup>;

- el anillo A está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR<sub>21</sub>, OR<sub>25</sub>, NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alqueno de C2-C6, cicloalquilo de C3-C7, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R<sub>22</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>, OC(=O)R<sub>22</sub>, C(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, OC(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=S)R<sub>22</sub> y S(O)R<sub>22</sub>;
- el anillo B está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre alquilo C1-C6, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; Y es (alqueno de C1-C6) -R<sub>1</sub>; o (alqueno de C1-C4) m-Z-(alqueno C1-C4) -R<sub>1</sub>; en el que dichos grupos de alqueno están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;
- Z es O, NR<sub>10</sub>A, S(O)<sub>y</sub>, CR<sub>21</sub> = CR<sub>21</sub>, C=C(R<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, C=C, arileno de C6-C10, heteroarileno de 5 a 10 miembros, cicloalqueno de C3-C6, o heterocicloalqueno de 3-6 miembros; donde dicho arileno, heteroarileno, cicloalqueno, y grupos de heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sub>20</sub>;
- R<sub>1</sub> es NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>14</sub>, C(=O)R<sub>15</sub>, COOH, CO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, OC(=O)R<sub>11</sub>, C(=O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, C(=N)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, OC(=O)NR<sub>12</sub>R<sub>1</sub>, NR<sub>21</sub>S(O)R<sub>11</sub>, S(O)NR<sub>12</sub>R<sub>1</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, NR<sub>21</sub>S(O)NR<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, o PO(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>;
- R<sub>10</sub> y R<sub>10</sub>A se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de C1-C6, arilo de C6-C10, C(=O)R<sub>15</sub> y S(O)R<sub>14</sub>; en el que dichos grupos de alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;
- R<sub>11</sub> en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo de C1-C6 y arilo C6-C10; donde dichos grupos de alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sub>20</sub>;
- R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de C1-C6, y arilo de C6-C10 o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros; donde dichos grupos de alquilo y arilo y el anillo de heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;
- R<sub>14</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo de C1-C6, arilo de C6-C10 y arilalquilo; en el que dichos grupos de alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sub>20</sub>;
- R<sub>15</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo de C1-C6, arilo de C6-C10, arilalquilo y heteroarilo; en el que dichos grupos de alquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;
- R<sub>20</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR<sub>21</sub>, OR<sub>25</sub>, alqueno O(C1-C4) OR<sub>21</sub>, NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C1-C6, espirocicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C6, alqueno C2-C6, cicloalquilo C3-C7, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, =O, C(=O)R<sub>22</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>, OC(=O)R<sub>22</sub>, C(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, OC(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>C(=S)R<sub>22</sub> y S(O)R<sub>22</sub>;
- R<sub>21</sub> en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C1-C6;
- R<sub>22</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, y arilo C6-C10 no sustituido;
- R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C1-C6, y arilo C6-C10 no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros;
- R<sub>25</sub> cada vez que aparece es independientemente el residuo de un ácido α-amino después de la eliminación del grupo hidroxilo del grupo carboxilo, en el que la cadena lateral de la α-aminoácido se selecciona

independientemente de:

	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH
	CH <sub>2</sub> SH	CH(OH)CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>
10	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
15	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=O)NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ONHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(=O)NHCH <sub>2</sub> COOH



en el que los sustituyentes de cadena lateral de A-aminoácidos cada uno son, independientemente, sustituidos opcionalmente por grupos protectores de benciloxycarbonilo o t-butoxicarbonilo;

m es 1;

n es 0 o 1;

q es 1 o 2;

y es 0, 1 o 2;

donde cualesquiera lactamas son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con sililo, dimetoxibenzhidrilo, acilo, bencilo, o grupos metoxibencilo protector; en el que cualquier grupo hidroxilo está cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido por TBS, acilo, bencilo, benciloxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo, y los grupos protectores de metoximetilo; en el que el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de alquilo saturado o parcialmente saturado mono o bicíclico que contiene, a menos que se especifique lo contrario, de 3 a 10 átomos de carbono;

y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reclamación 1 en la que q es 1.

3. El compuesto de la reclamación 1 en la que X es un enlace.

4. El compuesto de la reclamación 1 en la que X es CH<sub>2</sub>, O o S(O)<sub>y</sub>.

5. El compuesto de la reclamación 1 en la que Y es alquileno-R1 de C1-C6.

5 6. El compuesto de la reclamación 5 en la que Y es CH2-R1.

7. El compuesto de la reclamación 1 en el que R1 se selecciona de NR21C(O)R14, C(O)NR12R13, C(=N)NR12R13, y NR21C(=O)NR12R13.

10

8. El compuesto de la reclamación 7 en la que R1 es C(O)NR12R13.

15 9. El compuesto de la reclamación 8, donde R12 y R13 se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C1-C6.

20 10. El compuesto de la reclamación 8, donde R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el que dicho anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por un grupo R20.

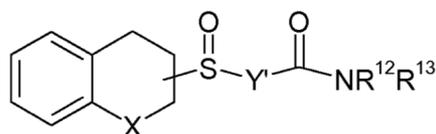
25 11. El compuesto de la reclamación 1 en la que Y es alquileno-Z-C1-C4 de C1-C4 de alquileno-R1, donde Z es CR21=CR21, C=C(R21)2, C=C o fenileno.

30 12. El compuesto de la reclamación 1 en la que Y es alquileno-Z-C1-C4 de C1-C4 de alquileno-R1, en la que Z es O o NR10A.

30

13. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (V):

35



40

(V)

donde el anillo de fenileno está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR21, OR25, NR23R24, NHOH, NO2, CN, alquilo C1-C6 y C(=O)R22;

45 X es un enlace, Y' es CH2, o CH2CH2, y R12 y R13 es H, alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido por CN, OR21, o grupo O(CH2)1-4OR21; o R12 y R13, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, opcionalmente sustituido por OR21, C(=O)N(R21)2, o grupo C(=O)R21;

R21 en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo H y C1-C6;

R22 en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, y fenilo;

50 R23 y R24 en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de alquilo H y C1-C6,

R23 y R24, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

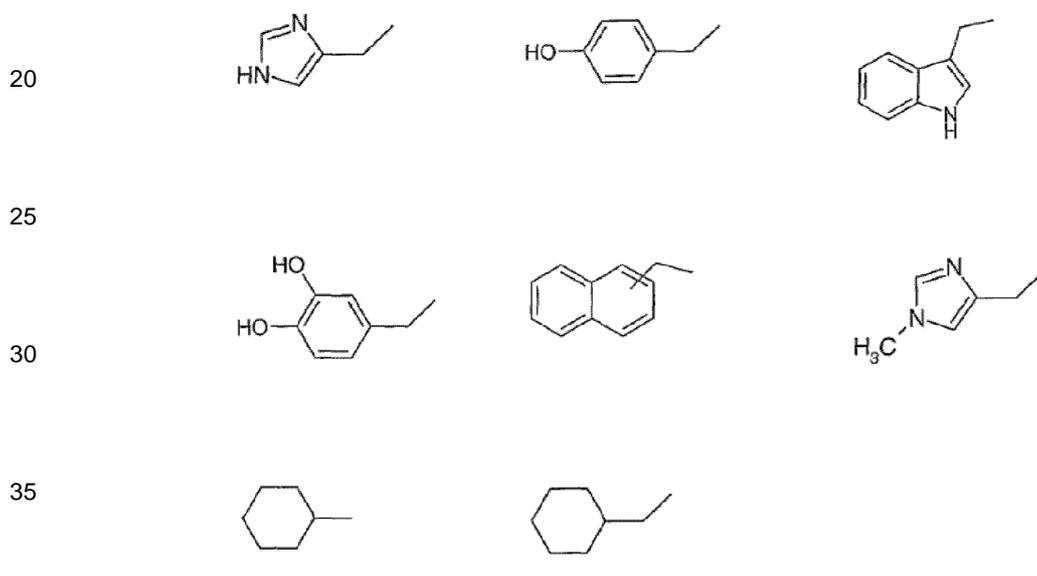
R25 en cada aparición es independientemente el residuo de un ácido  $\alpha$ -amino después de la eliminación del grupo hidroxilo del grupo carboxilo, donde la cadena lateral de la  $\alpha$ -aminoácido se selecciona independientemente de:

55

60

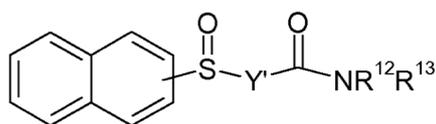
65

	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH
5	CH <sub>2</sub> SH	CH(OH)CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
15	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=O)NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ONHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(=O)NHCH <sub>2</sub> COOH



donde los sustituyentes de cadena lateral de  $\alpha$ -aminoácidos son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos por grupos protectores de benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo;  
 donde cualquier grupo hidroxilo son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos por grupos protectores TBS, acilo, bencilo, benciloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, metoximetilo;  
 y las formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de de los mismos.

14. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (VI):



(VI)

donde el anillo de naftilo está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR21, OR25, NR23R24, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, alquilo C1-C6, y C(=O)R22;  
 Y' es alquileo C1-C4, donde dicho grupo de alquileo está opcionalmente sustituido por un grupo R20;  
 R12 y R13 en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C1-C6, donde dicho grupo de alquilo puede estar opcionalmente sustituido por un grupo OR21 o C(=O)N(R21)<sub>2</sub> o R12 y R13, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo de pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo sustituido por OR21, C(=O)N(R21)<sub>2</sub>, o C(=O)R21; a condición de que R12 y R13 no puede ser ambos H;

R20 en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR21, OR25, NR23R24, NHOH, NO2, CN o CF3;

R21 en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C1-C6;

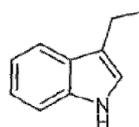
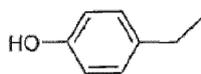
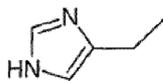
R22 en cada aparición se selecciona independientemente de C, alquilo C6, y fenilo;

5 R23 y R24 en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C1-C6 o R23 y R24, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

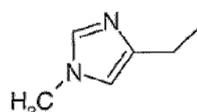
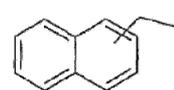
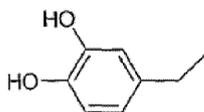
R25 en cada aparición es independientemente el residuo de un  $\alpha$ -aminoácido después de la eliminación del grupo hidroxilo del grupo carboxilo, en el que la cadena lateral del  $\alpha$ -aminoácido se selecciona independientemente de:

10	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH
	CH <sub>2</sub> SH	CH(OH)CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
15	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
20	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=O)NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ONHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(=O)NHCH <sub>2</sub> COOH

25

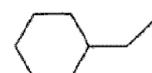
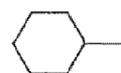


30



40

45



;

50 donde los sustituyentes de cadena lateral de  $\alpha$ -aminoácidos son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con grupos protectores benciloxycarbonilo o t-butoxicarbonilo;

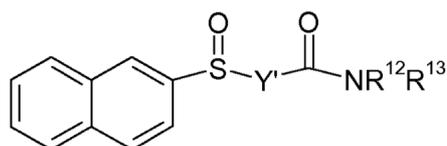
donde cualquier grupo hidroxilo es cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido por grupos protectores de TBS, acilo, bencilo, benciloxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo y metoximetilo;

y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

55

15. El compuesto de la reclamación 14 que tiene la estructura de fórmula (VII):

60



65

(VII)

16. El compuesto de la reclamación 14 en la que Y' es CH<sub>2</sub>, y R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con un grupo OR<sub>21</sub>, o uno o dos grupos C(=O)N(R<sub>21</sub>)<sub>2</sub>; o R'<sub>2</sub> y R'<sub>3</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por un grupo C(=O)N(R<sub>21</sub>)<sub>2</sub>.

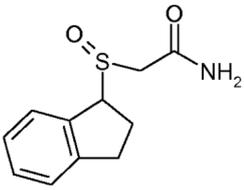
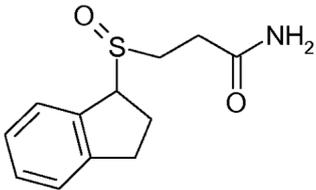
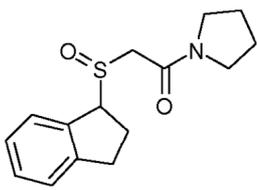
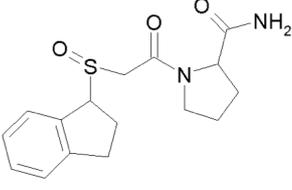
5

17. Los compuestos de la Tabla 1:

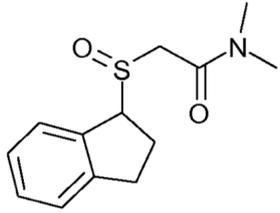
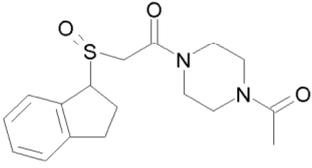
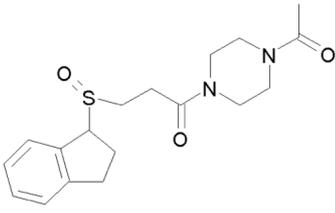
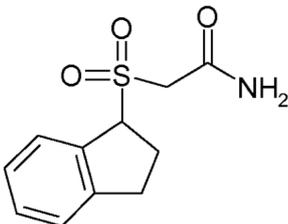
**Tabla 1**

10 N° de compuesto

Estructura

Compound No.	Structure
10	
11	
12	
13	

65

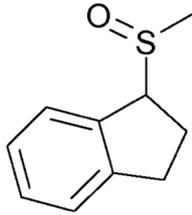
5 10 15	14	
20 25	15	
30 35 40	16	
45 50 55	17	

60

65

5

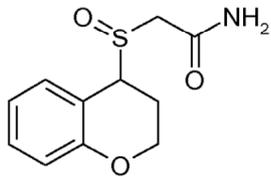
19



10

15

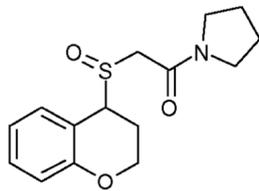
26



20

25

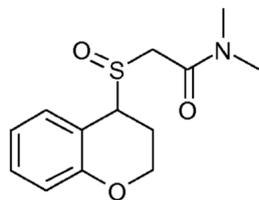
27



35

40

28



45

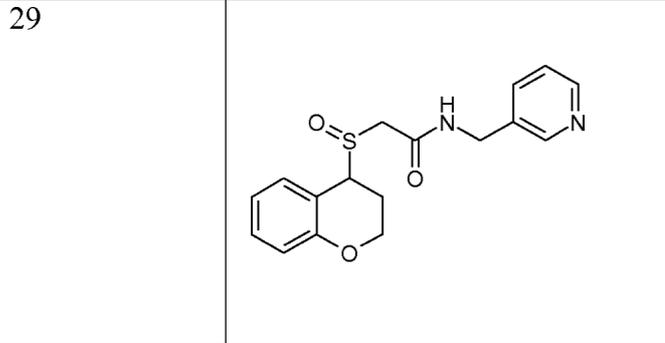
50

55

60

65

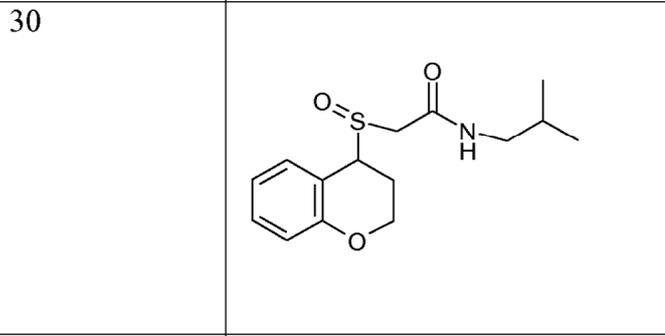
5



10

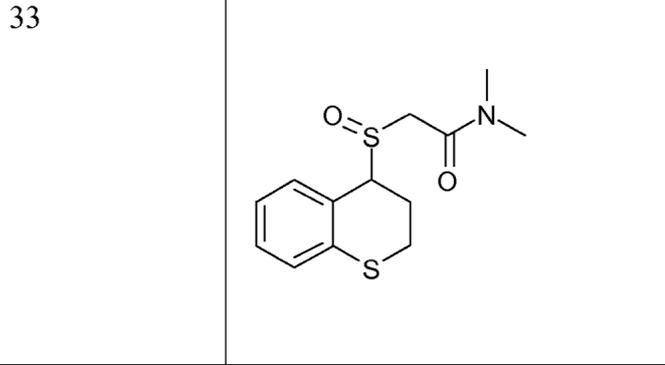
15

20



25

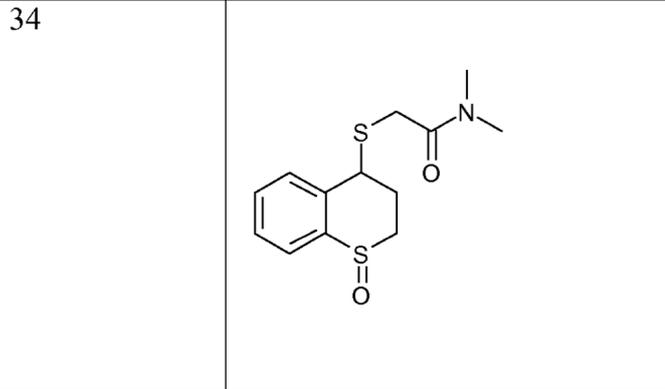
30



35

40

45



50

55

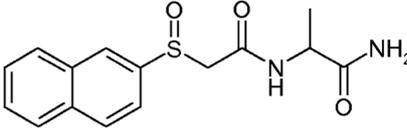
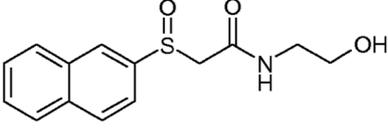
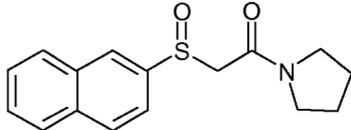
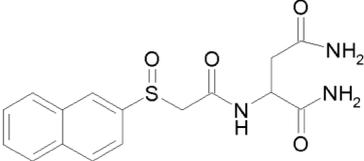
60

65

5

10

15

45	 <chem>CC(N)C(=O)NCC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2ccccc12</chem>
46	 <chem>OCCNCC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2ccccc12</chem>
47	 <chem>C1CCN1CC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2ccccc12</chem>
48	 <chem>NC(=O)CNC(=O)NCC(=O)S(=O)(=O)c1ccc2ccccc12</chem>

50

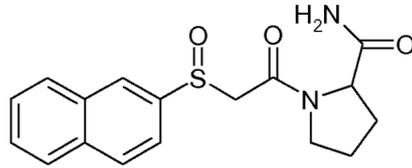
55

60

65

5

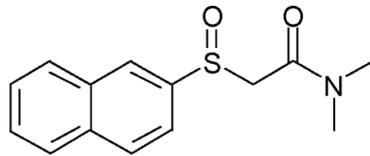
49



10

15

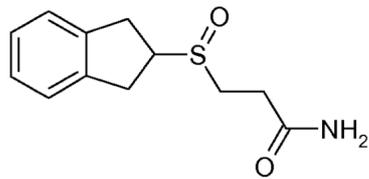
50



20

25

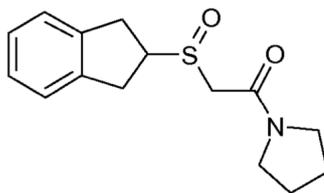
64



30

35

65

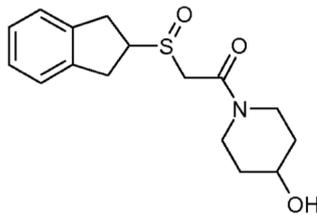


40

45

50

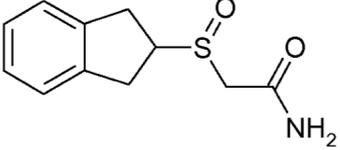
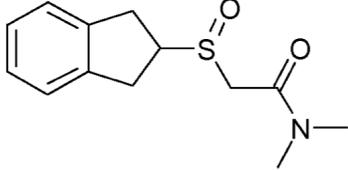
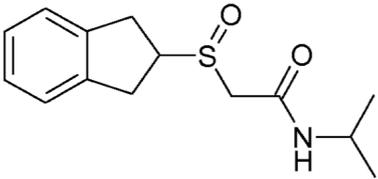
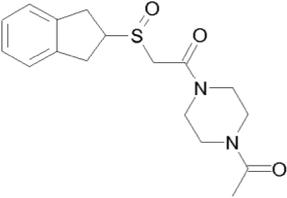
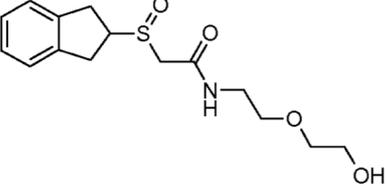
66



55

60

65

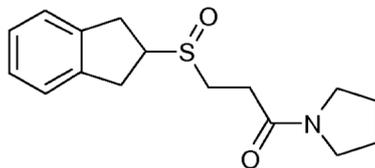
5 10	67	
15 20 25	68	
30 35	69	
40 45 50	70	
55 60	71	

5

10

15

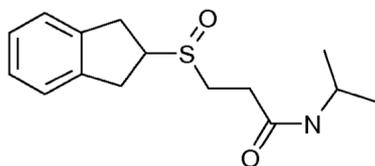
72



20

25

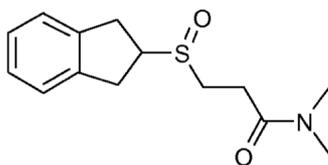
73



30

35

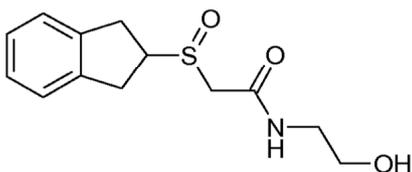
74



40

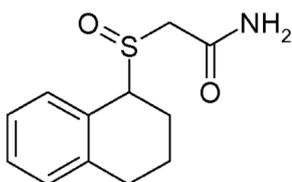
45

75



50

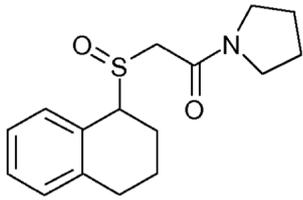
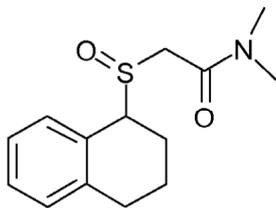
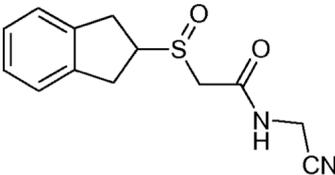
80



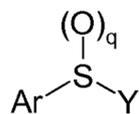
55

60

65

<p>81</p>	
<p>82</p>	
<p>83</p>	

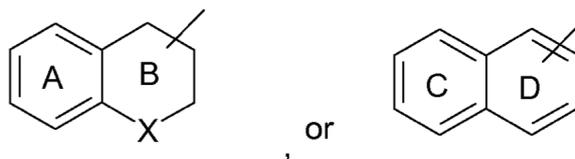
18. Un compuesto para uso en un método de tratamiento de la somnolencia excesiva asociada a narcolepsia, apnea obstructiva del sueño o trastorno trabajo por turnos; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; trastorno por déficit de atención; desorden hiperactivo y deficit de atencion; depresión; o fatiga en un sujeto que lo necesite que comprende la administración a dicho compuesto, donde el compuesto es de fórmula (A):



(A)

donde  
Ar es

5



10

donde X es un enlace, CH<sub>2</sub>, O, S(O)<sub>y</sub>, o NR<sup>10</sup>;

15

los anillos A, C y D están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR<sub>21</sub>, OR<sub>25</sub> o NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R<sub>22</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>, OC(=O)R<sub>22</sub>, C(=O)NR<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, OC(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=S)R<sub>22</sub> y S(O)<sub>y</sub>R<sub>22</sub>;

el anillo B está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros;

20

Y es alquilenilo-R<sub>1</sub> de C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, donde uno o dos átomos de carbono pueden ser sustituidos por uno o dos grupos O, NR<sub>10</sub> o S(O) o un átomo de carbono puede ser sustituido por un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarileno de 5-10 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilenilo, o grupo heterocicloalquilenilo de 3-6 miembros; alquenilenilo-R<sub>1</sub> de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; o alquinilenilo-R<sub>1</sub> de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; donde dicho alquilenilo, alquenilenilo, arileno, heteroarileno, cicloalquilenilo y grupos heterocicloalquilenos son opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

25

R<sub>1</sub> es H, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>14</sub>, C(=O)R<sub>15</sub>, COOH, CO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, OC(=O)R<sub>11</sub>, C(=O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, C(=O)NR<sub>21</sub>OR<sub>14</sub>, C(=N)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, NR<sub>21</sub>S(O)R<sub>11</sub>S(O)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, NR<sub>21</sub>S(O)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub> o PO(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>10</sub> y R<sub>10A</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C(=O)R<sub>15</sub>, y S(O)R<sub>14</sub>; donde dichos grupos de alquilo y arilo son opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

30

R<sub>11</sub> en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; donde dichos grupos de alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>; R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de alquilo H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros; donde dichos grupos alquilo y arilo y anillo de heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos de R<sub>20</sub>;

35

R<sub>14</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y arilalquilo; donde dichos grupos de alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>15</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo y heteroarilo; donde dichos grupos de alquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

40

R<sub>20</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR<sub>21</sub>, OR<sub>25</sub>, O(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)OR<sub>21</sub>, NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, espirocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, =O, C(=O)R<sub>22</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>, OC(=O)R<sub>22</sub>, C(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, OC(=O)NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>C(=S)R<sub>22</sub>, y S(O)<sub>y</sub>R<sub>22</sub>;

R<sub>21</sub> en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

45

R<sub>22</sub> en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido;

R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

50

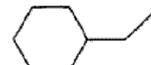
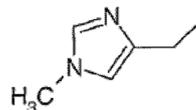
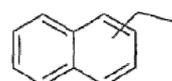
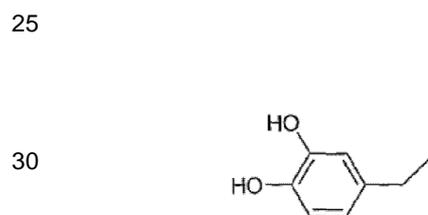
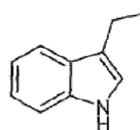
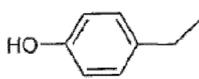
R<sub>25</sub> en cada aparición es independientemente el residuo de un α-aminoácido después de la eliminación del grupo hidroxilo del grupo carboxilo, donde la cadena lateral del α-aminoácido se selecciona independientemente de:

55

60

65

	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH
	CH <sub>2</sub> SH	CH(OH)CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>
10	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
15	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=O)NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ONHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(=O)NHCH <sub>2</sub> COOH



35

40

;

donde los sustituyentes de cadena lateral de a-aminoácidos son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos por grupos protectores benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo;

q es 0, 1 o 2;

y es 0, 1 o 2;

donde cualesquiera lactamas son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos por grupos protectores de sililo, dimetoxibenzhidrido, acilo, bencilo o metoxibencilo;

donde cualesquiera grupos de hidroxilo son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos por grupos protectores TBS, acilo, bencilo, benciloxicarbonilo, t-butoxycarbonyl y metoximetilo;

donde el término "cicloalquilo" se refiere a sistema de anillos de alquilo saturados o parcialmente saturados mono o bicíclico, a menos que se especifique lo contrario, de átomos de carbono 3 al 10;

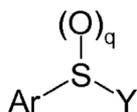
y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

55 19. El compuesto que se reclama en la reclamación 18, donde el compuesto se administra para el tratamiento de la somnolencia excesiva asociada con la narcolepsia, apnea obstructiva del sueño o trastorno de trabajo por turnos.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reclamación 1 en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

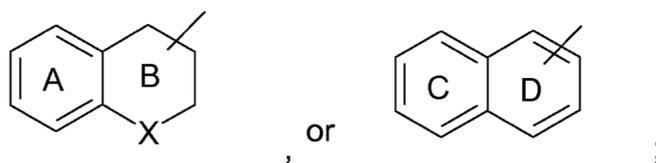
60 21. El uso, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de somnolencia excesiva asociada a narcolepsia, apnea obstructiva del sueño o trastorno de trabajo por turnos; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; trastorno por déficit de atención; trastorno de déficit de atención de hiperactividad; depresión; o fatiga de un compuesto de fórmula (A):

65



(A)

donde  
Ar es



donde X es un enlace, CH<sub>2</sub>, O, S(O)<sub>y</sub>, o NR<sub>10</sub>;

los anillos A, C, y D están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, OR<sub>21</sub>, OR<sub>25</sub>, NR<sub>23R24</sub>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, C(=O)R<sub>22</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>, OC(=O)R<sub>22</sub>, C(=O)NR<sub>23R24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, OC(=O)NR<sub>23R24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=S)R<sub>22</sub> y S(O)<sub>y</sub>R<sub>22</sub>;

el anillo B está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros;

Y es alqueno-R<sub>1</sub> de C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, donde uno o dos átomos de carbono pueden ser sustituidos por uno o dos grupos O, NR<sub>10</sub>, o S(O)<sub>y</sub>, o un átomo de carbono puede ser sustituido por un grupo de arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarileno de 5-10 miembros, cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterocicloalqueno de 3-6 miembros; alqueno-R<sub>1</sub> de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; o alquino-R<sub>1</sub> de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; donde dichos grupos alqueno, alqueno, alquino, arileno, heteroarileno, cicloalqueno y heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>1</sub> es H, NR<sub>12R13</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>14</sub>, C(=O)R<sub>15</sub>, COOH, CO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, OC(=O)R<sub>11</sub>, C(=O)NR<sub>12R13</sub>, C(=O)NR<sub>21OR14</sub>, C(=N)NR<sub>12R13</sub>, NR<sub>21</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>12R13</sub>, NR<sub>21</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>12R13</sub> o PO(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>10</sub> y R<sub>10A</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C(=O)R<sub>15</sub> y S(O)<sub>y</sub>R<sub>14</sub>; donde dichos grupos de alquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>11</sub> en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; donde dichos grupos de alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros; donde dichos grupos de alquilo y arilo y anillo de heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>14</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y arilalquilo; donde dichos grupos de alquilo, arilo y arilalquilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>15</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo y heteroarilo; donde dichos grupos de alquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R<sub>20</sub>;

R<sub>20</sub> en cada caso se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OR<sub>21</sub>, OR<sub>25</sub>, O(alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) OR<sub>21</sub>, NR<sub>23R24</sub>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, espirocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo, =O, C(=O)R<sub>22</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>21</sub>, OC(=O)R<sub>22</sub>, C(=O)NR<sub>23R24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, OC(=O)NR<sub>23R24</sub>, NR<sub>21</sub>C(=O)R<sub>22</sub>, NR<sub>21</sub>C(=S)R<sub>22</sub> y S(O)<sub>y</sub>R<sub>22</sub>;

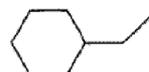
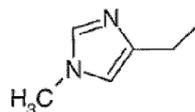
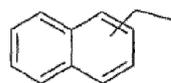
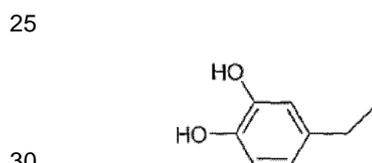
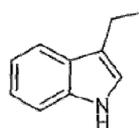
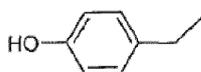
R<sub>21</sub> en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>22</sub> en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido;

R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

R<sub>25</sub> cada vez que aparece es independientemente el residuo de un α-aminoácido después de la eliminación del grupo de hidroxilo del grupo carboxilo, donde la cadena lateral del α-aminoácido se selecciona independientemente de:

	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH
5	CH <sub>2</sub> SH	CH(OH)CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
15	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=O)NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ONHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(=O)NHCH <sub>2</sub> COOH



40 donde los sustituyentes de cadena lateral de  $\alpha$ -aminoácido son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con grupos protectores de benciloxycarbonilo o t-butoxicarbonilo;

q es 0, 1 o 2;

y es 0, 1 o 2;

45 donde cualesquiera lactamas son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos por grupos protectores de sililo, dimetoxibenzhidrilo, acilo, bencilo, o metoxibencilo;

donde cualesquiera grupos de hidroxilo son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos por grupos protectores TBS, acilo, bencilo, benciloxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo y metoximetilo;

donde el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de alquilo saturados o parcialmente saturados monocíclico o bicíclico que contiene, a menos que se especifique lo contrario, 3 a 10 átomos de carbono;

50 y las formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisoméricas o formas farmacéuticamente aceptables de sales de los mismos.

22. El uso de la reclamación 21, en la que el compuesto se administra para el tratamiento de somnolencia excesiva asociada a narcolepsia, apnea obstructiva del sueño o trastorno de trabajo por turnos.

55

60

65