

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 844**

51 Int. Cl.:

C07C 317/10	(2006.01)	C07D 307/38	(2006.01)
A61K 31/10	(2006.01)	C07D 307/79	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 333/54	(2006.01)
C07C 317/44	(2006.01)		
C07C 323/65	(2006.01)		
C07D 207/325	(2006.01)		
C07D 207/333	(2006.01)		
C07D 209/48	(2006.01)		
C07D 213/40	(2006.01)		
C07D 295/185	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2005 PCT/US2005/012836**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2005 WO05100308**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2005 E 05735327 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 1737815**

54 Título: **Derivados de biarilo-metanosulfínilo tio-sustituidos**

30 Prioridad:

13.04.2004 EP 04290982
07.05.2004 US 569153 P
12.04.2005 US 104091

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2017

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;
DUNN, DEREK;
GOURDEL, MARIE-EDITH;
HOSTETLER, GREG, A.;
IQBAL, MOHAMED;
LESUR, BRIGITTE;
LOUVET, PHILIPPE;
RIGUET, ERIC;
SCHWEIZER, DOMINIQUE y
YUE, CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 619 844 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).

Derivados de biarilo-metanosulfinilo tio-sustituídos**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

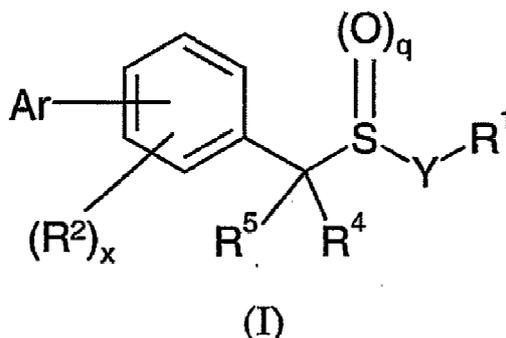
[0001] La presente invención se relaciona con composiciones químicas y usos de la composición. Particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que incluyen acetamidas de biarilo-metanosulfinilo sustituidas de Fórmula (I):

10

15

20

25



30

en la que Ar, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, q y x son como se definen en el presente documento; y su uso en el tratamiento de enfermedades, incluyendo el tratamiento de somnolencia asociado con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño, o trastorno de trabajo por turnos; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Alzheimer; desorden de déficit de atención; desorden hiperactivo y deficit de atencion; depresión; o fatiga asociada con una enfermedad neurológica; así como la promoción de la vigilia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

35

40

[0002] Los compuestos descritos en este documento están relacionados con los análogos biológicos y químicos de modafinilo. Modafinilo, C₁₅H₁₅N₂S, también conocido como 2-(benzhidrilsulfinilo) acetamida, o 2-[(difenilmetilo) sulfinilo] acetamida, un derivado de acetamida sintética con actividad de promoción de atención, se ha descrito en la patente francesa N° 78 05 510 y en la Patente de EE.UU. N° 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 la somnolencia diurna excesiva asociada con la narcolepsia. Los métodos para preparar modafinilo y varios derivados se describen en la patente '290. El isómero levorrotatorio de modafinilo, junto con derivados de modafinilo adicionales, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.927.855, y se informa que son útiles para el tratamiento de hipersomnia, depresión, enfermedad de Alzheimer y tienen actividad hacia los síntomas de demencia y pérdida de memoria, especialmente en los ancianos.

45

50

[0003] El modafinilo se ha descrito también como un agente útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (patente de EE.UU. N° 5.180.745); en la protección del tejido cerebral de la isquemia (Patente de EE.UU. N° 5.391.576); en el tratamiento de la incontinencia urinaria y fecal (Patente de EE.UU. N° 5.401.776); y en el tratamiento de apneas de sueño y trastornos de origen central (Patente de Estados Unidos N° 5.612.379). Además, el modafinilo puede usarse en el tratamiento de trastornos de la alimentación, o para promover el aumento de peso o estimular el apetito en seres humanos o animales (Patente de EE.UU. N° 6.455.588), o en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Patente de EE.UU. N° 6.346.548), o fatiga, especialmente fatiga asociada con la esclerosis múltiple (Patente de EE.UU. N° 6.488.164). La Patente de EE.UU. 4.066.686 describe diversos derivados de benzhidrilsulfinilo como útiles en la terapia para tratar trastornos del sistema nervioso central.

55

60

[0004] 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 varios análogos de fenilo sustituidos de modafinilo como útiles para tratar somnolencia inducida por fármacos, especialmente somnolencia asociada con la administración de morfina a pacientes de cáncer. La Patente de Estados Unidos N° 5.719.168 y la Publicación PCT N° 95/01171 describen derivados de modafinilo que son útiles para modificar el comportamiento de alimentación. La publicación PCT N° 02/10125 describe varios derivados de modafinilo de modafinilo, junto con diversas formas polimórficas de modafinilo.

65

[0005] Otras publicaciones que describen derivados de modafinilo incluyen las patentes de EE.UU. N° 6.492.396, y PCT Publ. N° WO 02/10125.

[0006] Terauchi, H, et al. describieron derivados de nicotinamida útiles como inhibidores de ATP-asa (Terauchi, H, et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 313-321). En particular, se describen varias 2-(Benzhidrilosulfinilo) nicotinamidas sustituidas con N-alquilo.

5 [0007] Patente de EE.UU. 4.980.372 y 4.935.240 describen derivados del ácido benzoilaminofenoxibutanoico. En particular, se describen los derivados de sulfuro de modafinilo que contienen un enlace fenilo y fenilo sustituido entre el sulfuro y carbonilo, y un arilo sustituido en la posición de amida terminal.

10 [0008] Otros derivados de modafinilo han sido descritos en los que los grupos de fenilo terminales están limitados por un grupo de unión. Por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 5.563.169, se describen ciertos derivados de xantenilo y tiaxantenilo que tienen un arilo sustituido en la posición de amida terminal.

15 [0009] Otros derivados de xantenilo y tiaxantenilo se describen en Annis, I; Barany, G. Pept. Proc. Am. Pept. Symp. 15 (Meeting Date 1997) 343-344, 1999 (preparación de un derivado de xantenilo del Reactivo de Ellman, útil como un reactivo en la síntesis de péptidos); Han, Y.; Barany, GJ Org. Chem., 1997, 62, 3841-3848 (preparación de derivados de cisteína protegidos con S-xantenilo, útiles como un reactivo en la síntesis de péptidos); y El-Sakka, I.A., et al. Arco. Pharm. (Weinheim), 1994, 327, 133-135 (derivados de tiaxantenol del ácido tioglicólico). Boeckmann et al. (Chemische Berichte, 1981, 114 (3), 1048-1054) se refiere a la síntesis y propiedades de los [nn]fenanos de diferentes tamaños de anillo, sustituidos intraanularmente por grupos de fenilo y nuevos bifenilofanos con estructura pseudo-sin/anti. El-Zohny et al. describe la reacción de 1-oxa-4-tiaspiro[4,4]nonan-2-ona y/o 1-oxa-4-tiaspiro [4,5] decan-2-ona con arenos bajo la acción catalítica de $AlCl_3$ ofrecida en todos los casos espiro[cicloalcano -1,1' isotiocroman]-4'-onas, [(arilcicloalquilo)tio]-ácido acético, ácidos cicloalquiltioacéticos, sulfuros de cicloalquilo de arilo, sulfuros, disulfuros de diarilo y disulfuros de diciticloalquilo. Costero et al. (J. Chem. Res, 1994 (4), 761-769) se refiere a 6,6'-dimetoxi-2-2'-bis(metoxicarbonilo)bifenilo y 2,2'-bis(hidroximetilo)-6,6'-dimetoxibifenilo y su comportamiento en diversas condiciones de desmetilación. El documento US 4.177.290 A describe nuevos derivados de acetamida que se dice que tienen actividad farmacéutica útil en el sistema nervioso central. Pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente éster o haluro de ácido con la amina apropiadamente sustituida.

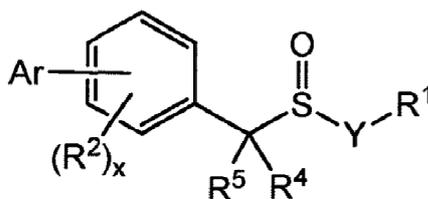
25 [0010] Por lo tanto, hay una necesidad de nuevas clases de compuestos que poseen las propiedades beneficiosas. Se ha descubierto que una clase de compuestos; a los que se hace referencia en este documento como acetamidas de biarilo-metanosulfinilo sustituidas, son útiles como agentes para tratar o prevenir diversas enfermedades o trastornos descritos en la presente memoria.

RESUMEN DE LA INVENCION

35

[0011] La presente invención en un aspecto se dirige a varios nuevos compuestos de estructura:

40



45

(I)

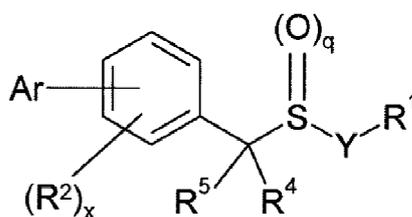
50

en la que Ar, Y, R¹, R², R⁴, R⁵ y x son como se define en la reivindicación 1; y sus formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los miembros constituyentes se definen *infra*.

55

[0012] La presente invención está, en otro aspecto, dirigida a varios nuevos compuestos de estructura:

60



65

(Iiii)

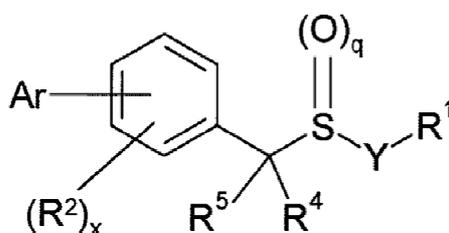
5 en la que Ar, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, q y x son como se define en la reivindicación 24; y sus formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los miembros constituyentes se definen *infra*.

10 **[0013]** La presente invención está, en otro aspecto, dirigida a varios nuevos compuestos como se define en las reivindicaciones 34 y 35; y sus formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los miembros constituyentes se definen *infra*.

15 **[0014]** La presente invención está, en otro aspecto, dirigida a varios nuevos compuestos como se define en las reivindicaciones 1 a 35 para uso en la terapia.

20 **[0015]** Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención en la que las composiciones comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0016]** La presente invención está, en otro aspecto, dirigida al uso de un compuesto de estructura:

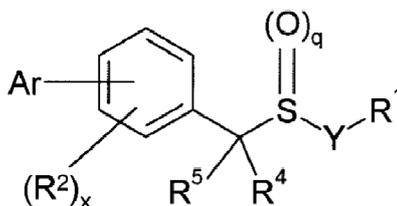


35 (Iv)

40 en la que Ar, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, q y x son como se define en la reivindicación 38; y sus formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras, o formas salinas farmacéuticamente aceptables de las mismas, para fabricar un medicamento para tratar las afecciones enumeradas en la reivindicación 38.

45 **[0017]** La presente invención está, en otro aspecto, dirigida al uso de un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 35 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la somnolencia asociada a narcolepsia, apnea obstructiva del sueño, o trastorno del trabajo por turnos, la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; desorden de déficit de atención; desorden hiperactivo y déficit de atención; depresión; o fatiga asociada con una enfermedad o trastorno neurológico.

50 **[0018]** La presente invención está, en otro aspecto, dirigida a varios nuevos compuestos de estructura:



60 (Iv)

65 en la que Ar, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, q y x son como se define en la reivindicación 42 y sus formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de las condiciones enumeradas en la reivindicación 42.

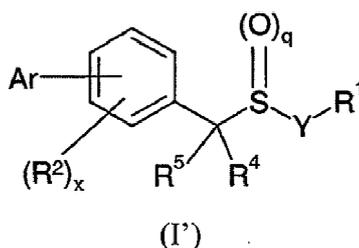
[0019] La presente invención está, en otro aspecto, dirigida a varios nuevos compuestos como se define en las

reivindicaciones 1 a 35 para uso en el tratamiento de la somnolencia asociada a narcolepsia, apnea obstructiva del sueño, o cambiar el trastorno de trabajo, la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; desorden de déficit de atención; desorden hiperactivo y déficit de atención; depresión; o fatiga asociada con una enfermedad o trastorno neurológico.

[0020] Estos y otros objetos, características y ventajas del benciltioalquilo sustituido se describirán en la siguiente descripción detallada de la descripción de la patente.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0021] Se describe en el presente documento nuevos compuestos de Fórmula (I'):



y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas salinas farmacéuticamente aceptables de las mismas,

en las que:

Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³;

Cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³; o

grupo de heteroarilo de 5-14 miembros sustituidos con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se;

Y es alqueno C₁-C₆ sustituido con 0-3 R^{20A};

C₁-C₄ alqueno-Z¹-(alqueno C₁-C₄)_n sustituido con 0-3 R^{20A}; o
(alqueno C₁-C₄) m-Z²-(Alqueno C₁-C₄)_n sustituido con 0-3 R^{20A};

Z¹ es O, NR¹⁰, S, S (=O), o S(=O)₂;

Z² es CR²¹ = CR²¹, C≡C, arileno C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰; heteroarileno de 5-10 miembros sustituido con 0-3 R²⁰; cicloalqueno C₃-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰; o heterocicloalqueno de 3-6 miembros sustituido con 0-3 R²⁰;

R¹ se selecciona de H, C(=O)NR¹²R¹³, C(=N)NR¹² R¹³, OC(=O)NR¹²R¹³, NR²¹C(=O)NR¹²R¹³, NR²¹S(=O)₂NR¹²R¹³, -(C₆-C₁₀ arilo) -NR¹² R¹³ en el que dicho arilo está sustituido con 0-3 R²⁰; NR²¹ C(=O)R¹⁴, C(=O)R¹⁴, R¹¹C(=O)OR¹¹, OC(=O), y NR²¹ S(=O)₂R¹¹;

R² se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶, S(=O)R¹⁶, y S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R² pueden combinarse para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo de propilendioxi;

R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶, S(=O)R¹⁶, S(=O)₂R¹⁶, y NR¹⁵S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R³ pueden combinarse para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo de propilendioxi;

R⁴ y R⁵ en cada aparición se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆; alternativamente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo espirocíclico de 3-7 miembros;

R¹⁰ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰; arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²¹; C(=O)R¹⁴, SR¹⁴, S(=O)R¹⁴, y S(=O)₂ R¹⁴;

R¹¹ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰; y arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰;

R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3

R²⁰; y arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰;
 alternativamente, R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰;
 R¹⁴ en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰; arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰; y arilalquilo C₇-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰;
 R¹⁵ en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;
 R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;
 R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros está sustituido con 0-2 grupos oxo;
 R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo de 3-7 miembros hetero, fenilo sustituido con 0-1 R²⁶; heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, =O, C(=O)R²², C(=O)OR²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²², SR²²; S(=O)R²²; y S(=O)₂R²²;
 R^{20A} en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, OH, OR²², NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido con 0-1 R²⁶; heteroarilo de 5 o 6 miembros, y arilalquilo C₇-C₁₀;
 R²¹ en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;
 R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, y arilo C₆-C₁₀;
 R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;
 R²⁵ en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de que el grupo de hidroxilo del grupo de carboxilo se elimina;
 R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;
 m es 0 ó 1;
 n es 0 ó 1;
 x es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
 q es 0, 1 ó 2;

previsto,

(i) cuando Y es -CH₂-, Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³, y -C(R⁴)(R⁵)- es -CH(alquilo C₁-C₃)-, y Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;
 (ii) cuando Y es -CH₂-, R¹ es H, C(=O)OR¹¹, o C(=O)NR¹²R¹³; Ar es fenilo sustituido con 0-2 R³, y R³ es H, F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃, SCH₃, CN, NO₂, o metilendioxfenilo; a continuación, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;
 (iii) cuando Ar es imidazopiridina sustituida por 0-5 R³, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;
 (iv) cuando Ar es benzotriazolilo en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo del núcleo, y R¹ no es H;
 (v) cuando Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo y Ar es un grupo de heteroarilo unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, y Ar es pirrolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, triazolilo o 1,3-dihidroisoindolilo;
 (vi) cuando Y es -CH₂- y Ar es piridilo sustituido por un nitro, un grupo metilo, un segundo metilo, y un grupo C(=O)OC₃H₇, y R¹ no es H;
 (vii) cuando Y es -CH₂- y Ar es una purina, imidazopiridina, dihidroimidazopiridina o bencimidazol, sustituido por 0-5 R³, y R¹ no es H;
 (viii) cuando Ar es triazolnonilo sustituido por 0-2 R³; y R¹ no es H;
 (ix) cuando q es 0, Y es -CH₂-, y Ar es fenilo, sustituido por 0-5 R³, en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo, y ni R¹² ni R¹³ es fenilo;
 (x) cuando q es 0, R²⁰ es ciano, y Ar es fenilo, sustituido por 0-5 R³, en la posición para al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo del núcleo, y R³ no es piperazinilo;
 (xi) cuando q es 0, y Ar es imidazolilo unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, entonces R¹ no es H, C(=O)OR¹¹, C(=O)R¹⁴, o C(=O)NHCH₃;
 (xii) cuando q es 0 o 1, Y es butileno y Ar es fenilo, sustituido por 0-5 R³, en la posición para al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo del núcleo, entonces R¹ no es H;
 (xiii) cuando q es 0 o 1, Y es -CH₂-, -CH₂CH₂-, o fenileno, y Ar es pirrolilo en la posición orto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de núcleo de fenilo; y R¹ no es H;
 (xiv) cuando q es 0 o 1, R² es OH, y Ar es fenilo o cicloalqueno; y R¹ no es H o C(=O)OR¹¹;
 (xv) cuando q es 1, Y es -CH₂-, R⁴ es H, R⁵ es H, y Ar es fenilo en la posición orto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de núcleo de fenilo, y R¹ no es H;
 (xvi) cuando q es 1 o 2, y Ar se imidazolilo adjunto al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, y R¹ no es H;

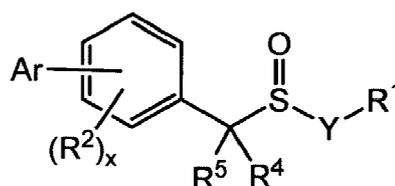
(xvii) cuando q es 2, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo;

(xviii) cuando q es 2, Y es $-CH_2-$, R^4 es H, R^5 es H, y Ar es 1,2-(metilendioxi)-fenilo, a continuación Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo;

(xix) cuando q es 2, y Ar es fenilo en la posición orto al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo, entonces R^1 no es H; y

(xx) cuando q es 0, y Ar es fenilo en la posición meta al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo, entonces R^1 no es H.

[0022] La presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I):



(I)

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Ar es arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^3 ;

Cicloalqueno C_5-C_{10} sustituido por 0-5 R^3 ; o

grupo de heteroarilo de 5-14 miembros sustituido con 0-5 R^3 , en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se;

Y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$;

R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$;

R^2 se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR^{16} , OR^{25} , $NR^{17}R^{18}$, $NHOH$, NO_2 , CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $C(=O)R^{16}$, $C(=O)OR^{16}$, $OC(=O)R^{16}$, $C(=O)NR^{17}R^{18}$, $NR^{15}C(=O)R^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, $OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $NR^{15}C(=S)R^{16}$, SR^{16} ; $S(=O)R^{16}$; y $S(=O)_2R^{16}$;

alternativamente, dos grupos R^2 pueden combinarse para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R^3 se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR^{16} , OCF_3 , OR^{25} , $NR^{17}R^{18}$, $NHOH$, NO_2 , CN, CF_3 , CH_2O^{16} , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C_7-C_{10} , $C(=O)R^{16}$, $C(=O)OR^{16}$, $OC(=O)R^{16}$, $C(=O)NR^{17}R^{18}$, $NR^{15}C(=O)R^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, $OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $NR^{15}C(=S)R^{16}$, SR^{16} ; $S(=O)R^{16}$; $S(=O)_2R^{16}$, y $NR^{15}S(=O)_2R^{16}$;

alternativamente, dos grupos R^3 pueden combinarse para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R^4 y R^5 son H;

R^{12} y R^{13} en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_6 sustituido con 0-3 R^{20} y arilo C_6-C_{10} sustituido con 0-3 R^{20} ;

alternativamente, R^{12} y R^{13} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R^{20} ;

R^{15} en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

R^{16} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y arilo C_6-C_{10} ;

R^{17} y R^{18} en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y arilo C_6-C_{10} , o alternativamente, R^{17} y R^{18} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros está sustituido con 0-2 grupos oxo;

R^{20} en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, OR^{22} , OR^{25} , $NR^{23}R^{24}$, $NHOH$, NO_2 , CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6-OH , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido con 0-1 R^{26} ; heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C_7-C_{10} , $=O$, $C(=O)R^{22}$, $C(=O)OR^{22}$, $OC(=O)R^{22}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=O)R^{22}$, $NR^{21}CO_2R^{22}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{21}C(=S)R^{22}$, SR^{22} ; $S(=O)R^{22}$; y $S(=O)_2R^{22}$; R^{21} en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

R^{22} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6-OH , y arilo C_6-C_{10} ;

R^{23} y R^{24} en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y arilo C_6-C_{10} , o alternativamente, R^{23} y R^{24} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁵ en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de que el grupo de hidroxilo del grupo carboxilo se elimina de la fórmula -C(=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), en la que la cadena lateral se define en la Tabla A;

R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

5 x es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
previsto,

(i) cuando Y es -CH₂-, Ar es fenilo sustituido con 0-2 R³, y R³ es H, F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃, SCH₃, CN, NO₂, o metilendioxfenilo; a continuación, Ar está en la posición orto o meta al grupo -C(R⁴)(R⁵)- sustituyente en el anillo de fenilo de núcleo;

10 (ii) cuando Ar es imidazopiridina sustituida por 0-5 R³, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;

15 (iii) cuando Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo y Ar es un grupo de heteroarilo unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, entonces Ar es pirrolilo, Indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, triazolilo o 1,3-dihidroisoindolilo;

[0023] R¹ es C(=O)NR¹²R¹³.

20 [0024] En una realización preferida R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰.

[0025] En una realización preferida R¹² y R¹³ juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituidos con 0-3 R²⁰.

25 [0026] En una realización preferida Y es -CH₂-.

[0027] En una realización preferida Y es -CH₂CH₂-.

[0028] R⁴ y R⁵ son H.

30 [0029] En una realización preferida Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³.

[0030] En una realización preferida Ar es cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³.

35 [0031] En una realización preferida Ar es un grupo de heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O, S o Se.

40 [0032] En una realización preferida Ar es un grupo de heteroarilo 5 a 14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se; en el que dicho grupo de heteroarilo de 5 a 14 miembros se selecciona entre fenoxatiinilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidroisoindolilo, pirrolilo y 2-benzo[1,4]dioxina.

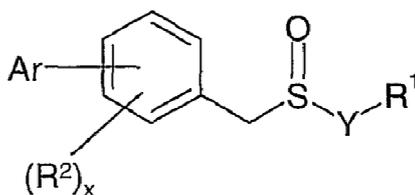
45 [0033] En una realización preferida Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo del núcleo.

[0034] En una realización preferida Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo del núcleo.

50 [0035] En una realización preferida Ar está en la posición para con respecto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo del núcleo.

[0036] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (Ia):

55



60

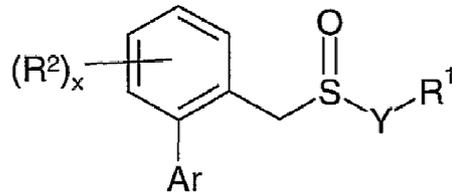
(Ia)

65

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas salinas farmacéuticamente aceptables de las mismas.

[0037] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (Ib):

5



10

15

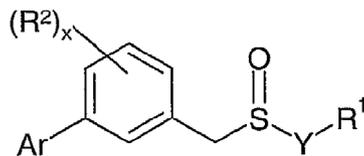
(Ib)

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas salinas farmacéuticamente aceptables de las mismas.

20

[0038] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (Ic):

25



30

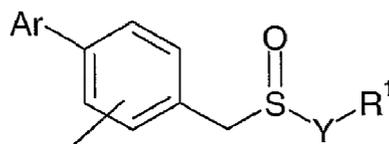
(Ic)

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas salinas farmacéuticamente aceptables de las mismas.

35

[0039] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (Id):

40



45

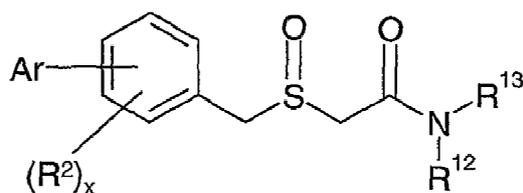
(Id)

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas salinas farmacéuticamente aceptables de las mismas.

50

[0040] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (Ie):

55



60

(Ie)

65

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas salinas farmacéuticamente aceptables

de las mismas, en las que:

Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³;

5 cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³; o grupo de heteroarilo de 5-14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se;

10 R² se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=O)R¹⁶, NHCO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=S)R¹⁶, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; y S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R² pueden combinarse para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

15 R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂O¹⁶, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=O)R¹⁶, NHCO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=S)R¹⁶, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; S(=O)₂R¹⁶, y NHS(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R³ pueden combinarse para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

20 R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰;

alternativamente, R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰;

R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;

25 R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros que está sustituido con 0-2 grupos oxo;

30 R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido con 0-1 R²⁶; heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, =O, C(=O)R²², C(=O)OR²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NHC(=O)R²², NHCO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NHC(=S)R²², SR²²; S(=O)R²²; y S(=O)₂R²²;

R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄-OH, y arilo C₆-C₁₀;

35 R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₄, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄; y x es 0, 1, 2, 3 ó 4;

40 previsto,

(i) cuando Ar es fenilo sustituido con 0-2 R³, y R³ es H, F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃, SCH₃, CN, NO₂, o metilendioxi-fenilo; a continuación, Ar está en la posición orto o meta con respecto al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo;

45 (ii) cuando Ar es imidazopiridina sustituida por 0-5 R³, Ar está en la posición orto o meta a sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo del núcleo; y

(iii) cuando Ar está en la posición meta con respecto al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo y Ar es un grupo de heteroarilo unido al anillo de fenilo a través de un nitrógeno, entonces Ar es pirrolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, triazolilo o 1,3-dihidroisindolilo.

50 **[0041]** En otra realización preferida R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰.

55 **[0042]** En otra realización preferida R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰.

[0043] En otra realización preferida Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³.

60 **[0044]** En otra realización preferida Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³, en la posición orto o meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo.

[0045] En otra realización preferida Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³, en la posición orto con respecto al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de núcleo de fenilo.

65 **[0046]** En otra realización preferida Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³, en la posición meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo.

[0047] En otra realización preferida Ar es cicloalquenilo C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³.

[0048] En otra realización preferida Ar es cicloalquenilo C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³, en la posición orto o meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de núcleo de fenilo.

[0049] En otra realización preferida Ar es cicloalquenilo C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³, en la posición orto con respecto al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de núcleo de fenilo.

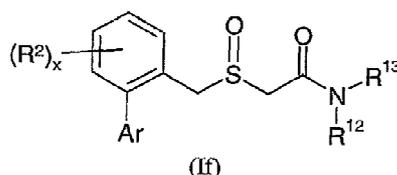
[0050] En otra realización preferida Ar es cicloalquenilo C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³, en la posición meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de núcleo de fenilo.

[0051] En otra realización preferida Ar es un grupo de heteroarilo 5 a 14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se; en el que dicho grupo de heteroarilo de 5 a 14 miembros se selecciona entre fenoxatiinilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidroisoindolilo, pirrolilo y 2-benzo[1,4]dioxina.

[0052] En otra realización preferida Ar es un grupo de heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se; en la posición orto con respecto al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo.

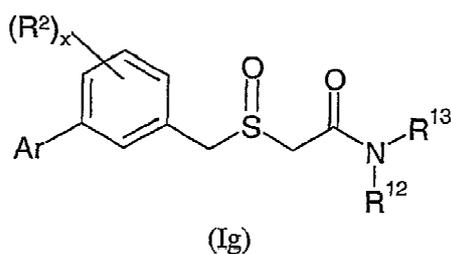
[0053] En otra realización preferida Ar es un grupo de heteroarilo 5 a 14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se; en la posición meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo.

[0054] En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula (If):



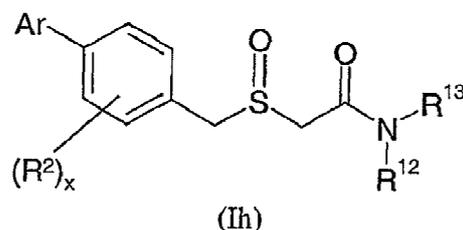
y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0055] En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula (Ig):



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

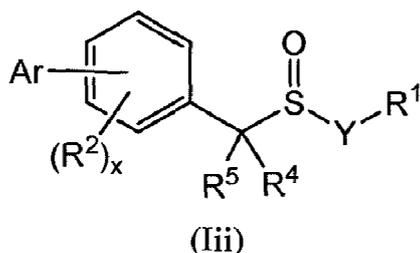
[0056] En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula (Ih):



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

5 **[0057]** En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (Ie) en la que Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³, y en el que dicho grupo Ar está en la posición orto con respecto a los -CH₂S(=O)CH₂NR¹²R¹³ sustituido en el anillo fenilo central.

10 **[0058]** En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (III):



y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde:

25 Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³;

cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³; o un

30 grupo de heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, o S; en el que dicho grupo de heteroarilo de 5-10 miembros se selecciona del quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidro-isoindolilo, pirrolilo, y 2-benzo[1,4]dioxina;

35 Y es -CH₂-, CH(OCH₃)-, -CH₂CH₂-;

R¹ se selecciona de C(=O)NR¹²R¹³;

R² se selecciona de H, F, Cl, Br, alcoxi C₁-C₄, CN, CF₃, alquilo C₁-C₄;

alternativamente, dos grupos R² se pueden combinar para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

40 R³ se selecciona de H, F, Cl, Br, OR¹⁶, OCF₃, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂O¹⁶, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=O)R¹⁶, NHCO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=S)R¹⁶, SR¹⁶, S(=O)R¹⁶, S(=O)₂R¹⁶, y NHS(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R³ se pueden combinar para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

45 R⁴ y R⁵ son H.

R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰; alternativamente, R¹² y R¹³ junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocíclico 3-7 de miembros sustituido con 0-3 R²⁰;

R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀;

50 R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros que está sustituido con 0-2 grupos oxo;

R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, OH, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido por 0-1 R²⁶; heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, =O, C(=O)R²², C(=O)OR²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NHC(=O)R²², NHCO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NHC(=S)R²², SR²², S(=O)R²²; y S(=O)₂R²²;

R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, y arilo C₆-C₁₀;

60 R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

x es 0, 1, 2, 3, o 4; y

65 previsto,

(i) cuando Y es -CH₂-, Ar es fenilo sustituido con 0-2 R³, y R³ es H, F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃, SCH₃, CN, NO₂, o

metilendioxfenilo; a continuación, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo;

(ii) cuando Ar está en la posición meta al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo y Ar es un grupo de heteroarilo unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, entonces Ar es pirrolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, triazolilo, o 1,3-dihidroisoindolilo.

[0059] Y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$; y R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$.

[0060] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) en la que Y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$; y R^1 es $C(=O)NH_2$.

[0061] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; Ar es arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^3 ;

C_5-C_{10} cicloalqueno sustituido por 0-5 R^3 ; o un grupo de heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^3 , en el que arilo, un grupo cicloalqueno, o heteroarilo se selecciona entre fenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, naftilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidro-isoindolilo, o 2-benzo[1,4]dioxina;

R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$; y formas de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0062] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) en donde el grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo;

[0063] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en los que el grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; y Ar es fenilo sustituido con 0-5 R^3 .

[0064] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) en donde el grupo Ar está en la posición orto con respecto al -

[0065] Sustituyente $C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo del núcleo; y Ar es fenilo sustituido con 0-5 R^3 ; e Y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$.

[0066] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) en donde el grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; Y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R^3 ; y R^3 se selecciona de F, Cl, y Br.

[0067] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) en donde el grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; Y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R^3 ; R^3 se selecciona de F, Cl, y Br; y R^1 es $C(=O)NH_2$.

[0068] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la posición meta con respecto al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; Ar es arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^3 ;

Cicloalqueno C_5-C_{10} sustituido por 0-5 R^3 ; o un grupo de heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 0-5 R^3 , en el que dicho arilo, un grupo cicloalqueno, y heteroarilo se selecciona entre fenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, naftilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1 dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidro-isoindolilo, pirrolilo, o 2-benzo[1,4]dioxina;

R^1 es H o $C(=O)NR^{12}R^{13}$; y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0069] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la posición meta al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; y R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$.

[0070] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la posición meta al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; Ar es fenilo sustituido con 0-5 R^3 ; y R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$.

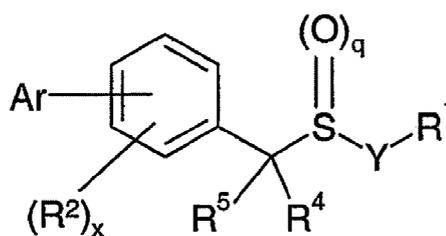
[0071] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en la que:

el grupo Ar está en la posición meta con respecto al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; Ar es fenilo sustituido con 0-5 R^3 ; y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$; y R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$.

[0072] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la metaposición al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; Y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R^3 ; R^3 se selecciona de F, Cl, y Br; y R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$.

[0073] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la posición meta al sustituyente $-C(R^4)(R^5)-$ en el anillo de fenilo de núcleo; Y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R^3 ; R^3 se selecciona de F, Cl, y Br; y R^1 es $C(=O)NH_2$.

[0074] La presente invención también proporciona nuevos compuestos de Fórmula (Iii):



(Iii)

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Ar es arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-3 R^3 ;

Cicloalqueno C_5-C_{10} sustituido por 0-3 R^3 ; o un grupo de heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 0-1 R^3 ; en el que dicho arilo, cicloalqueno, o grupo de heteroarilo se selecciona entre fenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, naftilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidro-isindolilo, pirrolilo, y 2-benzo[1,4]dioxina;

Y es $-CH_2-$, $-CH(OCH_3)-$, o $-CH_2CH_2-$;

R^1 es $C(=O)NR^{12}R^{13}$;

R^2 se selecciona de H, Cl, F, metoxi, etoxi, metilo, etilo, y propilo;

alternativamente, dos grupos R^2 se pueden combinar para formar un grupo de metilendioxi;

R^3 se selecciona de H, F, Cl, Br, CF_3 , ciano, OCF_3 , NO_2 , OH, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, $CH_2=CH_2$, morfolinilo, OR^{16} , $NR^{17}R^{18}$, CH_2O^{16} , $C(=O)R^{16}$, $C(=O)OR^{16}$, $C(=O)NR^{17}R^{18}$, SR^{16} , $S(=O)R^{16}$; $S(=O)_2R^{16}$, y $NHS(=O)_2R^{16}$;

alternativamente, dos grupos R^3 se pueden combinar para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R^4 es H;

R^5 es H;

R^{12} y R^{13} en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, y alquilo C_1-C_3 sustituido con 0-1 R^{20} ; en el que dicho alquilo es metilo, etilo, n-propilo o i-propilo;

alternativamente, R^{12} y R^{13} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R^{20} ; en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros se selecciona entre morfolinilo, piperazinilo, azetidino, piperidinilo, y pirrolidinilo;

R^{16} en cada aparición se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, butilo, y fenilo;

R^{17} y R^{18} en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo y etilo; o

alternativamente, R^{17} y R^{18} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros seleccionado entre piperidinilo, (4-oxo) piperidinilo y morfolinilo;

R^{20} en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, OH, CN, CF_3 , metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, CH_2CH_2OH , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, y pirrolidinilo, OR^{22} , $NR^{23}R^{24}$, $C(=O)R^{22}$, $C(=O)OR^{22}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, y fenilo sustituido con 0-1 R^{26} ;

R^{22} en cada aparición se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, butilo, y CH_2CH_2OH ;

R^{23} y R^{24} en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, butilo, y fenilo;

R^{26} en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, metilo, etilo, propilo, metoxi y etoxi;

x es 0, 1, o 2; y

q es 1 o 2;

previsto,

(i) cuando Y es -CH₂-; Ar es fenilo

sustituido con 0-2 R³, y R³ es H, F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃, SCH₃, CN, NO₂, o metilendioxfenilo; a continuación, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;

(ii) cuando Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo y Ar es un grupo de heteroarilo unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, entonces Ar es pirrolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, triazolilo, o 1,3-dihidroisoindolilo;

(iii) cuando q es 2, entonces Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;

(vi) cuando q es 2, Y es -CH₂-, y Ar es 1,2-(metilendioxi)- fenilo, entonces Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo.

[0075] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; q es 1; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; y R¹ es C(=O)NR¹²R¹³; y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0076] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; q es 1; Y es -CH₂-; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; R¹ es C(=O)NR¹²R¹³ y R³ se selecciona de F, Cl, y Br; y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0077] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; q es 1; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; y R¹ es C(=O)NR¹²R¹³; y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0078] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) en la que: el grupo Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; q es 1; Y es -CH₂-; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; R¹ es C(=O)NR¹²R¹³ y R³ se selecciona de F, Cl, y Br; y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0079] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos seleccionados de los siguiente Ejemplos:

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19
Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Ejemplo 23
Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 27
Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30	Ejemplo 31
Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34	Ejemplo 35
Ejemplo 36	Ejemplo 37	Ejemplo 38	Ejemplo 39
Ejemplo 40	Ejemplo 41	Ejemplo 42	Ejemplo 43
Ejemplo 44	Ejemplo 45	Ejemplo 46	Ejemplo 47
Ejemplo 48	Ejemplo 49	Ejemplo 50	Ejemplo 51
Ejemplo 52	Ejemplo 53	Ejemplo 54	Ejemplo 55
Ejemplo 56	Ejemplo 57	Ejemplo 58	Ejemplo 59
Ejemplo 60	Ejemplo 61	Ejemplo 62	Ejemplo 63
Ejemplo 64	Ejemplo 65	Ejemplo 66	Ejemplo 67
Ejemplo 68	Ejemplo 69	Ejemplo 70	Ejemplo 71
Ejemplo 72	Ejemplo 73	Ejemplo 74	Ejemplo 75
Ejemplo 76	Ejemplo 77	Ejemplo 78	Ejemplo 79
Ejemplo 80	Ejemplo 81	Ejemplo 82	Ejemplo 83
Ejemplo 84	Ejemplo 85	Ejemplo 86	Ejemplo 87
Ejemplo 88	Ejemplo 89	Ejemplo 90	Ejemplo 91
Ejemplo 92	Ejemplo 93	Ejemplo 94	Ejemplo 95
Ejemplo 96	Ejemplo 97	Ejemplo 98	Ejemplo 99

ES 2 619 844 T3

(CONTINUACION)

Ejemplo 100	Ejemplo 101	Ejemplo 102	Ejemplo 103
Ejemplo 104	Ejemplo 105	Ejemplo 106	Ejemplo 107
Ejemplo 108	Ejemplo 109	Ejemplo 110	Ejemplo 111
Ejemplo 112	Ejemplo 113	Ejemplo 114	Ejemplo 115
Ejemplo 116	Ejemplo 117	Ejemplo 118	Ejemplo 119
Ejemplo 120	Ejemplo 121	Ejemplo 122	Ejemplo 123
Ejemplo 124	Ejemplo 125	Ejemplo 126	Ejemplo 127
Ejemplo 128	Ejemplo 129	Ejemplo 130	Ejemplo 131
Ejemplo 132	Ejemplo 133	Ejemplo 134	Ejemplo 135
Ejemplo 136	Ejemplo 137	Ejemplo 138	Ejemplo 139
Ejemplo 140	Ejemplo 141	Ejemplo 142	Ejemplo 143
Ejemplo 144	Ejemplo 145	Ejemplo 146	Ejemplo 147
Ejemplo 148	Ejemplo 149	Ejemplo 150	Ejemplo 151
Ejemplo 152	Ejemplo 153	Ejemplo 154	Ejemplo 155
Ejemplo 156	Ejemplo 157	Ejemplo 158	Ejemplo 159
Ejemplo 160	Ejemplo 161	Ejemplo 162	Ejemplo 163
Ejemplo 164	Ejemplo 165	Ejemplo 166	Ejemplo 167
Ejemplo 168	Ejemplo 169	Ejemplo 170	Ejemplo 171
Ejemplo 172	Ejemplo 173	Ejemplo 174	Ejemplo 175
Ejemplo 176	Ejemplo 177	Ejemplo 178	Ejemplo 179
Ejemplo 180	Ejemplo 181	Ejemplo 182	Ejemplo 183
Ejemplo 184	Ejemplo 185	Ejemplo 186	Ejemplo 187
Ejemplo 188	Ejemplo 189	Ejemplo 190	Ejemplo 191
Ejemplo 192	Ejemplo 193	Ejemplo 194	Ejemplo 195
Ejemplo 196	Ejemplo 197	Ejemplo 198	Ejemplo 199

Ejemplo 200	Ejemplo 201	Ejemplo 202	Ejemplo 203
Ejemplo 204	Ejemplo 205	Ejemplo 206	Ejemplo 207
Ejemplo 208	Ejemplo 209	Ejemplo 210	Ejemplo 211
Ejemplo 212	Ejemplo 213	Ejemplo 214	Ejemplo 215
Ejemplo 216	Ejemplo 217	Ejemplo 218	Ejemplo 219
Ejemplo 220	Ejemplo 221	Ejemplo 222	Ejemplo 223
Ejemplo 224	Ejemplo 225	Ejemplo 226	Ejemplo 227
Ejemplo 228	Ejemplo 229	Ejemplo 230	Ejemplo 231
Ejemplo 232	Ejemplo 233	Ejemplo 234	Ejemplo 235
Ejemplo 236	Ejemplo 237	Ejemplo 238	Ejemplo 239
Ejemplo 240	Ejemplo 241	Ejemplo 242	Ejemplo 243
Ejemplo 244	Ejemplo 245	Ejemplo 246	Ejemplo 247
Ejemplo 248	Ejemplo 249	Ejemplo 250	Ejemplo 251
Ejemplo 252	Ejemplo 253	Ejemplo 254	Ejemplo 255
Ejemplo 256	Ejemplo 257	Ejemplo 258	Ejemplo 259
Ejemplo 260	Ejemplo 261	Ejemplo 262	Ejemplo 263
Ejemplo 264	Ejemplo 265	Ejemplo 266	Ejemplo 267
Ejemplo 268	Ejemplo 269	Ejemplo 270	Ejemplo 271
Ejemplo 272	Ejemplo 273	Ejemplo 274	Ejemplo 275
Ejemplo 276	Ejemplo 277	Ejemplo 278	Ejemplo 279
Ejemplo 280	Ejemplo 281	Ejemplo 282	Ejemplo 283
Ejemplo 284	Ejemplo 285	Ejemplo 286	Ejemplo 287
Ejemplo 288	Ejemplo 289	Ejemplo 290	Ejemplo 291
Ejemplo 292	Ejemplo 293	Ejemplo 294	Ejemplo 295
Ejemplo 296	Ejemplo 297	Ejemplo 298	Ejemplo 299

(CONTINUACIÓN)

Ejemplo 300	Ejemplo 301	Ejemplo 302	Ejemplo 303
Ejemplo 304	Ejemplo 305	Ejemplo 306	Ejemplo 307
Ejemplo 308	Ejemplo 309	Ejemplo 310	Ejemplo 311
Ejemplo 312	Ejemplo 313	Ejemplo 314	Ejemplo 315
Ejemplo 316	Ejemplo 317	Ejemplo 318	Ejemplo 319
Ejemplo 320	Ejemplo 321	Ejemplo 322	Ejemplo 323
Ejemplo 324	Ejemplo 325	Ejemplo 326	Ejemplo 327
Ejemplo 328	Ejemplo 329	Ejemplo 330	Ejemplo 331
Ejemplo 332	Ejemplo 333	Ejemplo 334	Ejemplo 335
Ejemplo 336	Ejemplo 337	Ejemplo 338	Ejemplo 339
Ejemplo 340	Ejemplo 341	Ejemplo 342	Ejemplo 343
Ejemplo 344	Ejemplo 345	Ejemplo 346	Ejemplo 347
Ejemplo 348	Ejemplo 349	Ejemplo 350	Ejemplo 351
Ejemplo 352	Ejemplo 353	Ejemplo 354	Ejemplo 355
Ejemplo 356	Ejemplo 357	Ejemplo 358	Ejemplo 359
Ejemplo 360	Ejemplo 361	Ejemplo 362	Ejemplo 363
Ejemplo 364	Ejemplo 365	Ejemplo 366	Ejemplo 367
Ejemplo 368	Ejemplo 369	Ejemplo 370	Ejemplo 371
Ejemplo 372	Ejemplo 373	Ejemplo 374	Ejemplo 375
Ejemplo 376	Ejemplo 377	Ejemplo 378	Ejemplo 379
Ejemplo 380	Ejemplo 381	Ejemplo 382	Ejemplo 383
Ejemplo 384	Ejemplo 385	Ejemplo 386	Ejemplo 387
Ejemplo 388	Ejemplo 389	Ejemplo 390	Ejemplo 391
Ejemplo 392	Ejemplo 393	Ejemplo 394	Ejemplo 395
Ejemplo 396	Ejemplo 397	Ejemplo 398	Ejemplo 399

Ejemplo 400	Ejemplo 401	Ejemplo 402	Ejemplo 403
Ejemplo 404	Ejemplo 405	Ejemplo 406	Ejemplo 407
Ejemplo 408	Ejemplo 409	Ejemplo 410	Ejemplo 411
Ejemplo 412	Ejemplo 413	Ejemplo 414	Ejemplo 415
Ejemplo 416	Ejemplo 417	Ejemplo 418	Ejemplo 419
Ejemplo 420	Ejemplo 421	Ejemplo 422	Ejemplo 423
Ejemplo 424	Ejemplo 425	Ejemplo 426	Ejemplo 427
Ejemplo 428	Ejemplo 429	Ejemplo 430	Ejemplo 431
Ejemplo 432	Ejemplo 433	v	Ejemplo 434

y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 **[0080]** En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) seleccionados:

50 Ejemplo 436 ; Ejemplo 437 ; Ejemplo 438 ; Ejemplo 439 ;
 Ejemplo 440 ; Ejemplo 441 ; Ejemplo 442 ; Ejemplo 443 ;
 Ejemplo 444 ; Ejemplo 445 ; Ejemplo 446 ; y
 Ejemplo 447 ;

y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 **[0081]** En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) seleccionados de los Ejemplos en los que Ar es fenilo sustituido o no sustituido.

60 **[0082]** En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) seleccionados de los Ejemplos en los que Ar está sustituido o cicloalquenilo no sustituido.

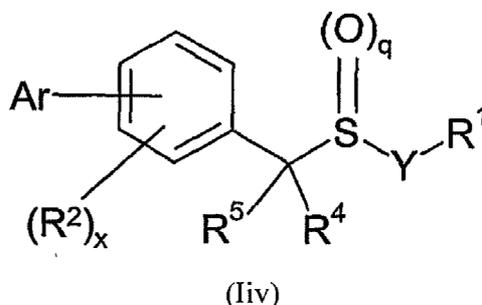
[0083] En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) seleccionados de los Ejemplos que Ar es heteroarilo sustituido o no sustituido.

65 **[0084]** En otra realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) seleccionados de los Ejemplos que Ar es heteroarilo sustituido o no sustituido; en el que heteroarilo es uno de quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo,

1,3-dihidro-isoindolilo, pirrolilo, o 2-benzo[1,4]dioxina.

[0085] En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (li), (lii), o (liii), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para el tratamiento de enfermedades, en el que el método comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (li), (lii), o (liii), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describe aquí un método de tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos, incluyendo el tratamiento de la somnolencia, la promoción de la vigilia, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, apneas del sueño, trastornos de la alimentación, la estimulación del apetito y aumento de peso, tratamiento de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, aumento de la función de los trastornos asociados con hipofuncionalidad de la corteza cerebral, incluyendo, pero no limitado a, la depresión, la esquizofrenia, la fatiga, en particular, la fatiga asociada con enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, y la mejora de la disfunción cognitiva.

[0086] En una segunda realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (liv), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de la somnolencia asociada a narcolepsia, apnea obstructiva del sueño, o trastorno de trabajo por turnos; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; desorden de déficit de atención; desorden hiperactivo y deficit de atencion; depresión; o fatiga en un mamífero, en el que el método comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (liv).



y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³;

C₅-C₁₀ cicloalqueno sustituido por 0-5 R³; o

grupo de heteroarilo de 5-14 miembros sustituido con 0-5 R³ en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se;

Y es -CH₂-, -CH(OCH₃), o -CH₂CH₂

R¹ se selecciona de H, C(=O)NR¹²R¹³ y C(=O)OR¹¹;

R² se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; y S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R² se pueden combinar para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R³ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; S(=O)₂R¹⁶, y NR¹⁵S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R³ se pueden combinar para formar un grupo de metilendioxi, un grupo de etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R⁴ y R⁵ son H;

R¹¹ es H;

R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰; y arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰;

alternativamente, R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰;

R¹⁵ en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀;

R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀, o

alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros que está sustituido con 0-2 grupos oxo;

R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido con 0-1 R²⁶; heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, =O, C(=O)R²², C(=O)OR²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹ CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²², SR²²; S(=O)R²²; y S(=O)₂R²²; R²¹ en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, y arilo C₆-C₁₀;

R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁵ en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de que el grupo de hidroxilo del grupo carboxilo se elimine de la fórmula - C(=O)CH(NH₂)-(cadena lateral),

en el que la cadena lateral se define en la Tabla A;

R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

x es 0, 1, 2, 3, o 4; y

q es 0, 1, o 2.

[0087] Se describe aquí un método de tratamiento de un sueño que afecta a la enfermedad o trastorno en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) con el fin de promover la vigilia.

[0088] En otra segunda forma de realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (ii), (lii), (liii), o (liv) para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico en un mamífero, en el que el método comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (ii), (lii), (liii), o (liv), en el que la enfermedad o trastorno neurológico se selecciona de enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; desorden de déficit de atención; desorden hiperactivo y déficit de atención; depresión; y fatiga asociada con una enfermedad o trastorno neurológico.

[0089] En otra segunda forma de realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (ii), (lii), (liii), o (liv) para uso en un método en el que se administra el compuesto para el tratamiento de la somnolencia asociada a narcolepsia.

[0090] En una tercera realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ib), (Ic), o (Id), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0091] En una tercera forma de realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0092] En una cuarta realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno.

[0093] Estos y otros objetos, características y ventajas de los derivados de acetamidas de biarilo-metanosulfínilo sustituidos se describen en la siguiente descripción detallada de la descripción de la patente.

Definiciones

[0094] Los siguientes términos y expresiones contenidas en este documento se definen de la siguiente manera:

Tal como se utiliza aquí, el término "**aproximadamente**" se refiere a una gama de valores de $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 50 mg" incluye $\pm 10\%$ de 50, o de 45 a 55 mg.

[0095] Tal como se usa en el presente documento, un rango de valores en la forma "**x-y**" o "**x a y**", o "**x a través de y**", pueden ser números enteros x, y, y los números enteros entre los mismos. Por ejemplo, las frases "1-6" o "1 a 6" o "1 a través de 6" pretenden incluir los números enteros 1, 2, 3, 4, 5, y 6. Las realizaciones preferidas incluyen cada número entero individual en el gama, así como cualquier subcombinación de números enteros. Por ejemplo, los enteros preferidos para "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, o 2-6, etc.

[0096] 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.

[0097] Tal como se utiliza aquí, el término "**alquilo**" se refiere a una cadena lineal, o grupo de alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, etc. El resto de alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como grupos de alcoxi, alcocixarbonilo, y alquilaminocarbonilo, tienen el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Los grupos de alquilo inferior, que se prefieren, son grupos de alquilo como se definió anteriormente que contienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Una designación tal como "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

[0098] Tal como se utiliza aquí, el término "**alquenilo**" se refiere a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal, o ramificada, de 2 a 6 átomos de carbono que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono. Una designación "alquenilo C₂-C₆" se refiere a un radical de alquenilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, pentenilo, 2,4-pentadienilo, etc. Los grupos de alquenilo preferidos incluyen etenilo y propenilo.

[0099] Tal como se utiliza aquí, el término "**alquinilo**" se refiere a una cadena lineal, o cadenas hidrocarbonadas ramificadas de 2 a 6 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace de carbono-carbono. Una designación "alquinilo C₂-C₆" se refiere a un radical de alquinilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc.

[0100] Tal como se utiliza aquí, el término "**alquileo**" se refiere a un hidrocarburo sustituido o no sustituido, ramificado o de cadena lineal de 1 a 6 átomos de carbono, que se forma por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Una designación tal como "alquileo C₁-C₄" se refiere a un radical de alquileo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), etilideno (-CH(CH₃)-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH(CH₃)CH₂-), propilideno (-CH(CH₂CH₃)-), butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), etc.

[0101] Tal como se utiliza aquí, el término "**cicloalquileo**" se refiere a un sistema de anillos de alquilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene 3 a 10 átomos de carbono, que se forma por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Una designación tal como "cicloalquileo C₃-C₆" se refiere a un radical de cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono de anillo. Grupos de cicloalquileo preferidos incluyen los que contienen 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de grupos de cicloalquileo incluyen grupos tales como ciclopropileno (-C₃H₄-), ciclobutileno (-C₄H₆-), ciclopentileno (-C₅H₈-), ciclopentenileno (-C₅H₆-), ciclohexileno (-C₆H₁₀-), y ciclohexenileno (-C₆H₈-).

[0102] 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 (-C₆H₄-).

[0103] Tal como se utiliza aquí, los términos "**carbociclo**", "**carbocíclico**" o "**carbociclilo**" se refieren a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable sustituido o no sustituido que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, y contiene de 3 a 10 anillos de átomos de carbono. En consecuencia, el grupo carbocíclico puede ser aromático o no aromático, e incluye los compuestos de cicloalquilo y arilo definidos en este documento. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclicos de un grupo carbocíclico pueden ser únicos, dobles, triples, o parte de un resto aromático condensado.

[0104] Tal como se utiliza aquí, el término "**cicloalquilo**" se refiere a un sistema de anillo de alquilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene 3 a 10 átomos de carbono. Una designación tal como "cicloalquilo C₃-C₇" se refiere a un radical de cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono de anillo. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen los que contienen átomos de carbono de anillo 3, 4, 5, 6, o 7. Grupos de cicloalquilo más preferidos incluyen los que contienen 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de grupos de cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cyclohexil, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenilo, y adamantilo.

[0105] Tal como se utiliza aquí, el término "**cicloalquenilo**" se refiere a un sistema de anillo de alquenilo mono- o bicíclico parcialmente insaturado que contiene de 5 a 10 átomos de carbono. Una designación tal como "cicloalquenilo C₅-C₁₀" se refiere a un radical de cicloalquenilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono de anillo y uno o más dobles enlaces. Los grupos de cicloalquenilo preferidos incluyen los que contienen 5 o 7 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de grupos de cicloalquenilo incluyen grupos tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo.

[0106] Tal como se utiliza aquí, el término "**arilo**" se refiere a un sistema de anillo aromático de hidrocarburo mono- o bicíclico sustituido o no sustituido, tiene de 6 a 10 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos de arilo preferidos incluyen grupos de fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos. Se incluyen dentro de la definición de "arilo" son sistemas de anillos fusionados, incluyendo, por ejemplo, sistemas de anillos en

los que un anillo aromático está fusionado a un anillo cicloalquilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, indano, indeno y tetrahidronaftaleno.

[0107] Tal como se utiliza aquí, el término "**arileno**" se refiere a un grupo de arilo con un átomo de hidrógeno adicional eliminado, es decir un grupo de arilo unido a través de dos átomos de carbono, por ejemplo fenileno.

[0108] Tal como se utiliza aquí, el término "**heteroarileno**" se refiere a un grupo de heteroarilo con un átomo de hidrógeno adicional eliminado, es decir, un grupo de heteroarilo unido a través de dos átomos de carbono, por ejemplo furano-2,5-diilo; o un grupo de heteroarilo unido a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, por ejemplo pirrol-1,2-diilo.

[0109] Tal como se utiliza aquí, el término "**heterocicloalquileno**" se refiere a un grupo de heterocicloalquilo con un átomo de hidrógeno adicional eliminado, es decir, un grupo de heterocicloalquilo unido a través de dos átomos de carbono o un grupo de heterocicloalquilo unido a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno.

[0110] 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 parte del anillo incluye al menos uno a cuatro heteroátomos, tales como O, N, o S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido en anillos no aromáticos. Heterociclos pretenden incluir grupos de heteroarilo y heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianaftenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, y quinoxalinilo, así como, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazalinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo, y oxadiazinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos de 3 a 7 miembros incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo, así como, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo.

[0111] Tal como se utiliza aquí, el término "**heterocicloalquilo**" se refiere a un grupo de cicloalquilo de 3 a 7 miembros en el que uno, dos o tres átomos de carbono del anillo se sustituyen por un heteroátomo tal como -O-, -N-, o -S-. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo.

[0112] Tal como se utiliza aquí, el término "**heteroarilo**" se refiere a un grupo aromático que contiene 5 a 14 átomos de carbono de anillo en el que uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono del anillo se sustituyen por un heteroátomo tal como -O-, -N-, -S-, o -Se-. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, picolinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianaftenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, y quinoxalinilo. Se incluyen dentro de la definición de "heteroarilo" sistemas de anillos fusionados, incluyendo, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado con un anillo de heterocicloalquilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno, y isocromeno.

[0113] Tal como se utiliza aquí, el término "**arilalquilo**" se refiere a un grupo de alquilo que está sustituido con un grupo de arilo. Una designación de "arilalquilo C₇-C₁₀" se refiere a un grupo de alquilo que está sustituido con un grupo de arilo con la combinación de los mismos que contiene de 7 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc. Ejemplos preferidos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo y fenetilo.

[0114] Tal como se utiliza aquí, el término "**aminoácido**" se refiere a un grupo que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Las realizaciones de aminoácidos incluyen α -amino, β -amino, γ -aminoácidos. Los α -aminoácidos tienen una fórmula general HOOC-CH(cadena lateral)-NH₂. En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes para los compuestos de la presente invención incluyen el residuo de un aminoácido después de retirar el resto de hidroxilo del grupo carboxilo del mismo; es decir, grupos de fórmula -C(=O)CH(NH₂)-(cadena lateral). Los aminoácidos pueden estar en su D, L o configuraciones racémicas. Los aminoácidos incluyen restos de origen natural y de origen no natural. Los aminoácidos de origen natural incluyen el estándar 20 α -aminoácidos que se encuentran en las proteínas, tales como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Aminoácidos de origen natural también pueden incluir aminoácidos no α (tales como β -alanina, γ -aminoácido butírico, homocisteína, etc.), aminoácidos raros (tales como 4-hidroxi prolina, 5-hidroxi lisina, 3-metilhistidina, etc.) y aminoácidos no

proteicos (tales como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Aminoácidos de origen no natural son bien conocidos en la técnica, e incluyen análogos de aminoácidos naturales. Véase Lehninger, A.L. Biochemistry, 2ª ed.; Worth Publishers: Nueva York, 1975; 71-77.

5 **[0115]** Aminoácidos de origen no natural también incluyen α-aminoácidos en los que las cadenas laterales están reemplazadas con derivados sintéticos. Las cadenas laterales, como se usa en la presente invención se dan en la Tabla A a continuación:

Tabla A

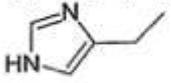
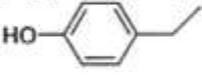
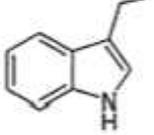
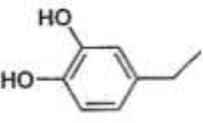
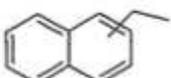
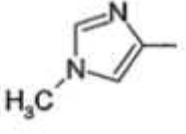
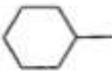
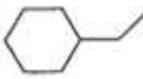
10

15

20

25

30

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

35

[0116] Tal como se utiliza aquí, el término "residuo de un aminoácido después de eliminarse el grupo de hidroxilo del grupo carboxilo" se refiere a aquella parte de un grupo aminoácido menos el grupo de hidroxilo. Ejemplos del residuo de un aminoácido después de eliminarse el grupo de hidroxilo del grupo carboxilo incluyen, pero no se limitan a, H₂N-CH₂-C(=O)- de la glicina; H₂N-CH(CH₂OH)-C(=O)- de la serina; y H₂N-CH((CH₂)₄NH₂)-C(=O)- de la lisina.

40

[0117] Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" o "mamífero" 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.

45

[0118] Como se usa en este documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para prevenir o tratar los síntomas del trastorno particular. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, aquellos trastornos patológicos y neurológicos asociados con la actividad aberrante de los receptores descritos en este documento, en el que el tratamiento o prevención comprende inhibir, inducir o potenciar la actividad de los mismos poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

50

[0119] Tal como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, formas materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otras complicaciones problemáticas proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

55

[0120] Tal como se utiliza aquí, el término "dosis unitaria" se refiere a una dosis única que es capaz de ser administrada a un paciente, y que puede manipularse y empaquetarse fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende ya sea el activo propio compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable, tal como se describe en lo sucesivo.

60

[0121] Todos los otros términos utilizados en la descripción de la presente invención tienen sus significados como se conoce bien en la técnica.

65

[0122] En otro aspecto, la presente invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos arriba. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de compuestos de la presente invención derivados de la combinación de tales compuestos con ácidos

no tóxicos o sales de adición de base.

[0123] Las sales de adición de ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, para-toluenosulfónico, succínico, y benzoico, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados.

[0124] Las sales de adición de base incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como amonio e hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares, así como sales derivadas de aminas orgánicas básicas tales como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, alcalinas hidroxilo, 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.

[0125] Además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales 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 intermedios.

[0126] Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención también pueden existir como diversos solvatos, tales como con 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 adventicia a dicho disolvente. Tales solvatos están dentro del alcance de la presente invención.

[0127] La presente descripción también abarca los 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. Al saberse que los profármacos 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, KB, Ed.; Marcel Dekker: New York, 1992.

[0128] Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en varias **formas estereoisómeras**. Como tal, los compuestos de la presente invención incluyen tanto los diastereómeros y enantiómeros. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y se pueden usar convenientemente como tales, pero los enantiómeros individuales se pueden aislar o sintetizar mediante técnicas convencionales si así se desea. Tales racematos y enantiómeros individuales y mezclas de los mismos forman parte de la presente invención.

[0129] Se conoce bien 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, de fase inversa normal, 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, EL; Wilen, SH Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley: Nueva York, 1994, y Jacques, J, et al. Enantiomers, Racemates, and Resolutions; Wiley: Nueva York, 1981.

[0130] Se describe además que los grupos funcionales presentes en los compuestos de Fórmula (I) pueden contener **grupos protectores**. Por ejemplo, los sustituyentes de cadena lateral de aminoácidos de los compuestos de fórmula (I) pueden estar sustituidos con grupos protectores tales como grupos de benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores se conocen per se como grupos funcionales químicos que se pueden anejar selectivamente a y retirarse de 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 puede emplearse con la presente invención. Los grupos protectores preferidos incluyen el benciloxicarbonilo (Cbz; Z) y el grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc). Otros grupos protectores preferidos según la invención pueden encontrarse en Greene, TW y Wuts, PGM, "Protective Groups in Organic Synthesis" 2D. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Síntesis

[0131] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en un número de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitado a los descritos 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. Todos los procesos descritos en asociación con la presente invención se contemplan para practicarse en

cualquier escala, incluyendo miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramos o la escala industrial comercial.

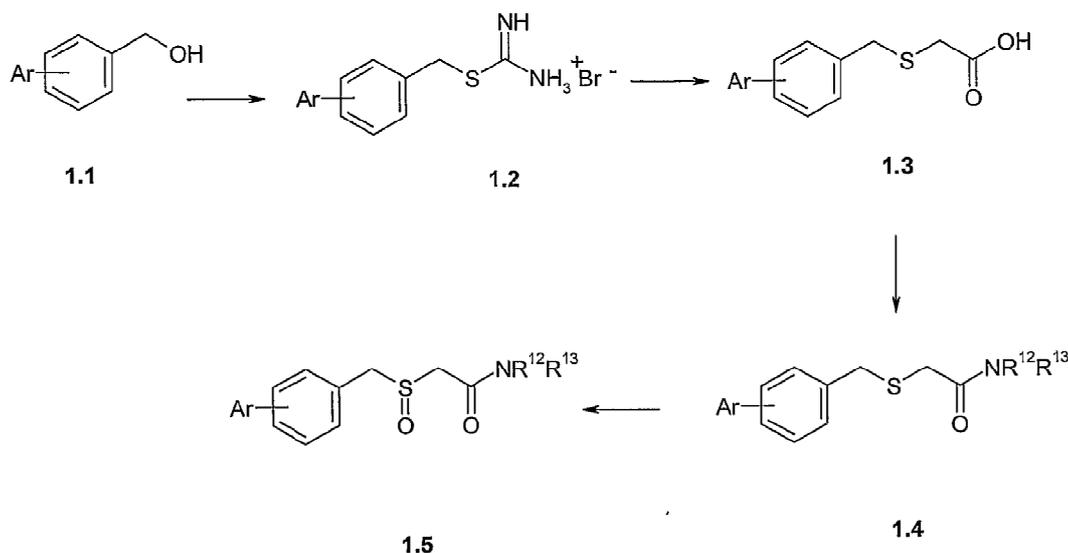
[0132] Se apreciará que los compuestos de la presente invención puedan contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Por lo tanto, todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o forma isomérica se indique específicamente. Se conoce bien en la técnica cómo preparar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas estándar, incluyendo, pero sin limitarse a, resolución de formas racémicas, de fase inversa normal, y cromatografía quiral, formación de sal preferencial, recristalización, y similares, o mediante síntesis quiral o bien a partir de materiales de partida activos o mediante síntesis quiral deliberada de centros de destino.

[0133] Como se entenderá fácilmente, los grupos funcionales presentes en los compuestos de Fórmula (I) pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, los sustituyentes de cadena lateral de aminoácidos de los compuestos de fórmula (I) pueden estar sustituidos con grupos protectores tales como grupos de benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores se conocen per se como grupos funcionales químicos que se pueden anexas selectivamente a y retirarse 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 puede emplearse con la presente invención. Los grupos protectores preferidos incluyen el benciloxicarbonilo (Cbz; Z) y el grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc). Otros grupos protectores preferidos según la invención pueden encontrarse en Greene, TW y Wuts, PGM, "Protective Groups in Organic Synthesis" 2D. Ed., Wiley & Sons, 1991.

[0134] Rutas generales para preparar los ejemplos de la presente invención se muestran en los Esquemas y ejemplos que siguen. Los reactivos y materiales de partida están disponibles comercialmente y/o, utilizan técnicas bien conocidas, se pueden sintetizar fácilmente por un experto normal en la técnica. Todos los sustituyentes en los esquemas de síntesis, a menos que se indique lo contrario, se definen como anteriormente.

[0135] Los compuestos de la invención se pueden sintetizar siguiendo diversos esquemas sintéticos genéricos. Así, en una variación, como se muestra en el siguiente Esquema 1, el compuesto de estructura general **1.1** en un disolvente polar, por ejemplo agua puede tratarse con tiourea en presencia de un ácido, por ejemplo HBr para generar compuesto correspondiente de tiouronio **1.2**. Compuesto **1.2** podría entonces ser hidrolizar al ácido carboxílico correspondiente **1.3** en presencia de una base, por ejemplo NaOH. La amidación del compuesto **1.3** con una amina en presencia de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, 2-(1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrafluoroborato de tetrametiluronio (TBTU) y una base que genera el compuesto **1.4**. La oxidación de **1.4** mediante la elección adecuada de un agente oxidante, por ejemplo peróxido de hidrógeno acuoso en ácido acético glacial o m-ácido cloroperbenzoico en un disolvente orgánico halogenado, produce el compuesto **1.5**. Compuesto **1.5** se puede oxidar adicionalmente a la sulfona correspondiente.

Esquema 1

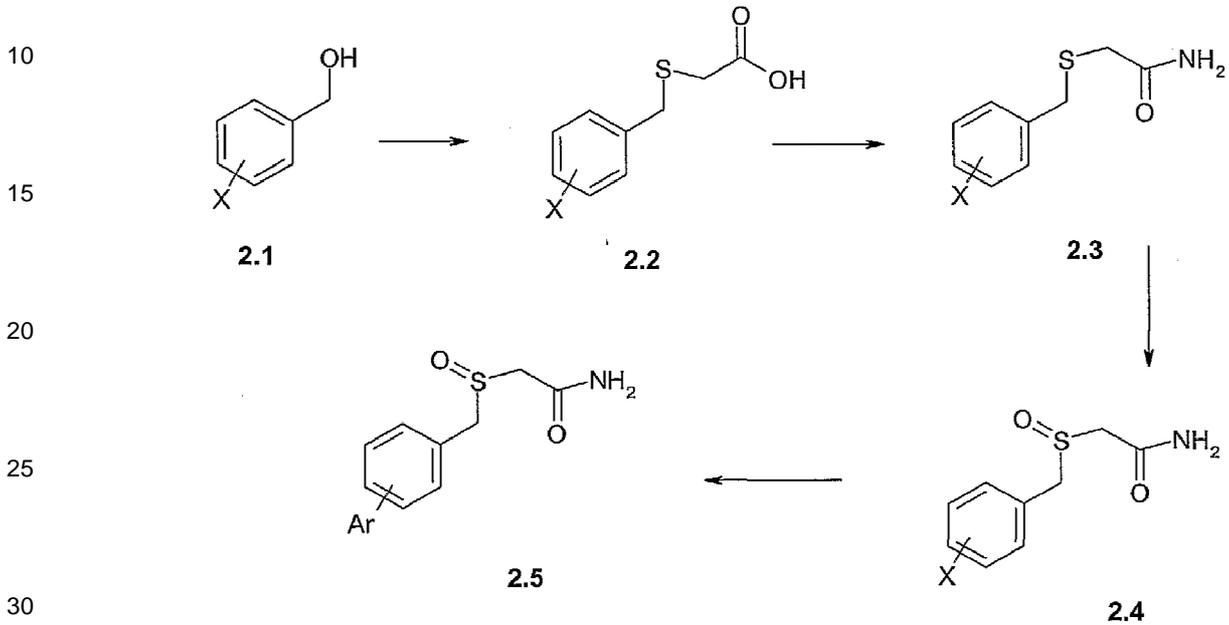


[0136] En una variación alternativa, como se muestra en el Esquema 2, el compuesto **2.1** (X = Br, I) se puede convertir en el compuesto **2.2** a través de la ruta de tiouronio, como se ha descrito antes. Siguiendo el mismo

protocolo que se describió anteriormente, la amidación del compuesto **2.2** genera compuesto **2.3** que, en la oxidación, produce el compuesto **2.4**. acoplamiento Suzuki del compuesto **2.4** con un ácido borónico de arilo apropiadamente sustituido, en presencia de un catalizador, genera el compuesto **2.5**.

5

Esquema 2



Ejemplos

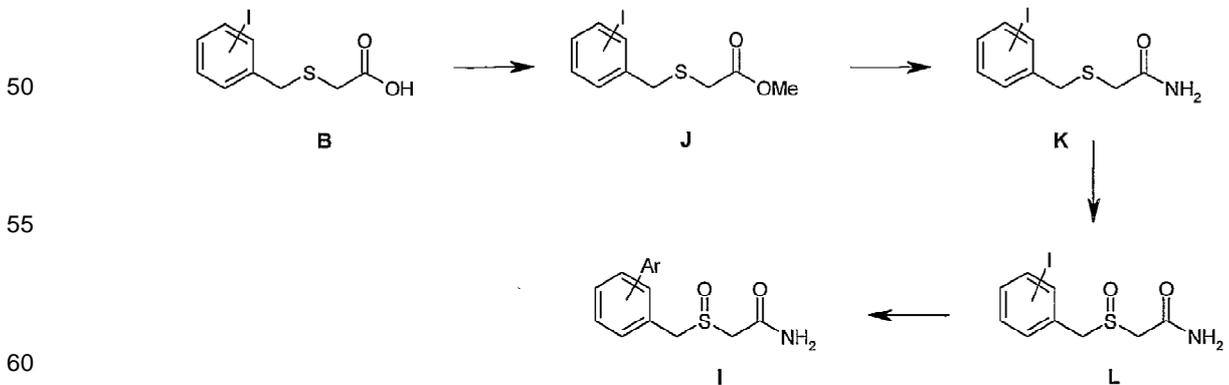
35 [0137] Otras características de la invención se harán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de formas de realización ejemplares. Estos ejemplos se dan para ilustración de la invención y no se pretende que sean limitativos de la misma.

Los compuestos preparados de acuerdo con el Esquema A.

40 [0138] El siguiente Esquema A corresponde a la síntesis de compuestos de estructura general en la que R¹ es C(=O)NR¹²R¹³.

Esquema A

45



Ejemplo 139

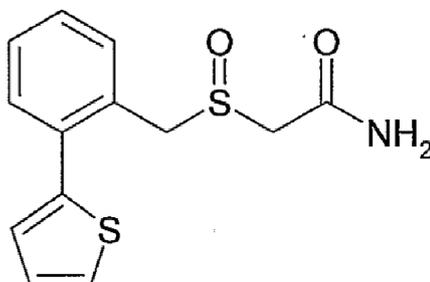
65

2-(2-tiofen-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)acetamida**[0139]**

5

10

15



20

Síntesis del compuesto **I** en el que Ar = orto-tien-2-ilo.Compuesto **B** (orto): (2-yodo-bencilsulfanilo)-ácido acético.

25

[0140] A una solución de tiourea (12.16g, 160 mmol) en 80 mL de agua a 60°C se añadió bromuro de 2-yodobencilo (47,52g, 160 mmol) en una parte. La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 1/2h, se enfrió a 60°C y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio en gránulos (25,6 g, 640mmol) en 40 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo 5mn, se enfrió y a 60°C se añadió lentamente una solución de cloroacetato de sodio (224mmol) en 160 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 1 h, se enfrió, se diluyó con agua con hielo, y se acidificó con ácido clorhídrico (pH~2). La mezcla ácida resultante se extrajo en éter dietílico (750 mL), la capa orgánica se lavó con una solución de NaOH, la capa acuosa se acidificó de nuevo (pH~2), se extrajo en éter dietílico (750 mL), se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración, la solución genera un aceite amarillo que se cristalizó lentamente para dar 48 g de compuesto **B** (rendimiento = 97%). ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 7,85 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7 (dd, 1H), 3,9 (s, 2H), 3,2 (s, 2H).

30

35

Compuesto **J** (orto): (2-yodo-bencilsulfanilo)-ácido acético de éster de metilo.

40

[0141] Una mezcla del compuesto **B** (orto)(18.48g, 60 mmol) en metanol (150 mL) y ácido sulfúrico (2,2 mL) se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se diluyó con éter dietílico (500 mL) y se lavó con agua (150 mL), NaHCO₃ acuosa y agua (150 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 14,20g de compuesto **J** como un aceite amarillo (rendimiento = 73,44%).
R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,90

Compuesto **K** (orto): 2-(2-yodo-bencilsulfanilo)-acetamida.

45

[0142] Una mezcla del compuesto **J** (orto)(14.20g, 44.20mmol) en metanol (163mL) y 28% de NH₄OH (124mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la concentración, la solución genera un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua (3x50 mL) y se secó a vacío para dar 12,45g de compuesto **K** (Rendimiento = 83%).
R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH 9,5/0,5) = 0,40

50

Compuesto **L** (orto): 2-(2-yodo-fenilmetanosulfinilo)-acetamida.

55

[0143] A una solución de compuesto **K** (orto)(12.45g, 40,46mmol) en metanol se añadió gota a gota a 0°C una solución de NaIO₄ (8,77 g; 40.9mmol) en 117 mL de agua. Después de 1/2h de agitación, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró, se lavó con agua (2x50 mL), se secó a vacío para dar el compuesto **L** (12 g; polvo blanco)(Rendimiento = 95%).
¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 7,90 (d, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,12 (m, 1), 4,3 (q, 2H), 3,7 (q, 2H).

Ejemplo 139: 2-(2-tiofen-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)-acetamida.

60

[0144] En un matraz de tres bocas, en atmósfera inerte (N₂), se añaden 3 g (9,28mmol) de **L** (orto) en 35 mL de tolueno. Después, 2,37 g (18.6mmol) de 2-ácido tienilborónico ya disuelto en 70 mL de EtOH se añade en una parte seguida de 1,07 g (0.923mmol) de Pd(PPh₃)₄, seguida inmediatamente por la adición gota a gota de 7,87g (74,3mmol) de Na₂CO₃ previamente disuelta en 35 mL de agua. Se deja que la mezcla se caliente a reflujo durante 12 horas. La solución marrón oscura obtenida se enfría a 10°C y se añade 200 mL de agua. Extracción con AcOEt. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 95/5 de DCM/MeOH). Después de la evaporación de los

65

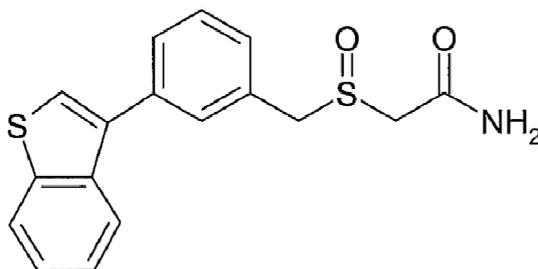
disolventes se obtiene un precipitado de color marrón claro. Este precipitado se mezcló con éter de petróleo y se agitó hasta obtener un sólido blanco. Se filtró este sólido para obtener **1,96 g (rendimiento = 76%)** del compuesto del título, **Ejemplo 139**.

R.M.N ^1H (DMSO d_6): δ 3,55 (d, 1H, $^2 J = 13,3$ Hz), 3,68 (d, 1H, $^2 J = 13,3$ Hz), 4,20 (d, 1H, $^2 J = 13,3$ Hz), 4,30 (d, 1H, $^2 J = 13,3$ Hz), 7,18 (m, 1H_{Ar}), 7,28 (d, 1H_{Ar}), 7,30 (s, 1H_{Ar}), 7,50-739 (m, 4H_{Ar}), 7,64 (d, 1H_{Ar}), 7,70 (s, 1H_{Ar}).

Ejemplo 77

2-(2-Senzo[b]tiofen-3-ilo-fenilmetanosulfinilo)-acetamida

[0145]



Síntesis del compuesto I en el que Ar = meta-benzotien-3-ilo.

Compuesto **B** (meta): (3-yodo-bencilsulfanilo)-ácido acético.

[0146] Este compuesto se preparó, siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis del compuesto **B** (orto), excepto que 1-bromometilo-3-yodo-benceno se utiliza en lugar de 1-bromometilo-2-yodo-benceno.

^1H -RMN (DMSO) δ (ppm): 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,2 (s, 2H).

Compuesto **J** (meta): (3-yodo-bencilsulfanilo) acetato de metilo.

[0147] Una mezcla del compuesto **B** (meta) (18,48g, 60 mmol) en metanol (150 mL) y ácido sulfúrico (2,2 mL) se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se diluyó con éter dietílico (500 mL) y se lavó con agua (150 mL), NaHCO_3 acuosa y agua (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 15,74g de compuesto **J** como un aceite amarillo (rendimiento = 81,4 %).

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}_9/1$) = 0,95

Compuesto **K** (meta): 2-(3-yodo-bencilsulfanilo)-acetamida.

[0148] Una mezcla del compuesto **J** (meta)(15,74g, 49mmol) en metanol (163mL) y 28% de NH_4OH (124mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la concentración, la solución genera un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua (3x50 mL) y se secó a vacío para dar 12 g de compuesto **K** (Rendimiento = 80%).

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}_9,5/0,5$) = 0,45

Compuesto **L** (meta): 2-(3-yodo-fenilmetanosulfinilo)-acetamida.

[0149] A una solución de compuesto **K** (meta) se añadió gota a gota en metanol (12 g, 39 mmol) a 0°C una solución de NaIO_4 (8,77 g; 40,9mmol) en 117 mL de agua. Después de 1/2h de agitación, la refrigeración del baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró, se lavó con agua (2x50 mL), se secó a vacío para dar el compuesto **L** (11,6 g; polvo blanco)(Rendimiento = 92%).

^1H -RMN (DMSO) δ (ppm): 7,7 (m, 3H), 7,3 (d, 2H), 7,2 (t, 1), 4,15 (q, 2H), 3,5 (q, 2H).

Ejemplo 77: 2-(3-Benzo[b]tiofen-3-ilo-fenilmetanosulfinilo)-acetamida.

[0150] A una suspensión de compuesto **L** (meta)(1,93 g, 6 mmol) en tolueno (24 mL) se añadió, en atmósfera de nitrógeno, tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,693g, 0,6 mmol), a continuación, una solución de 3-ácido benzotiofenoborónico (1,6 g, 9 mmol) en etanol (42 mL) y por último gota a gota una solución de carbonato de sodio (3,8 g, 36 mmol) en agua (24 mL). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo 3 h, se enfrió, se concentró en alto vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se diluyó con agua (50 mL) y ácido clorhídrico (pH~2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}_9,2/0,8$) para dar 1,26 g del compuesto del título, **Ejemplo 77** (polvo amarillo pálido,

rendimiento = 64%.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ (ppm): 8,15 (m, 1H), 8 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,65 a 7,5 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,3 (ancho s, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,65 (q, 2H).

5 Ejemplo 106

2-(2-Furano-2-ilo-fenilmetanosulfonilo)-acetamida

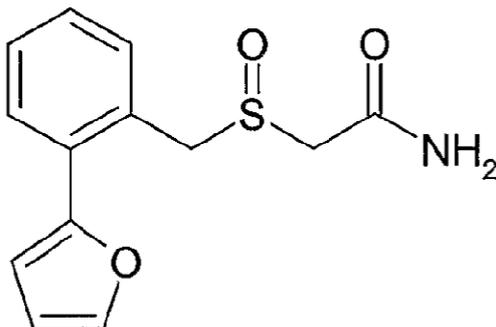
[0151]

10

15

20

25



Síntesis del compuesto **I** en el que Ar = orto-fur-2-ilo.

[0152] En un matraz de tres bocas, en atmósfera inerte (N_2), se añade 3 g (9,28mmol) de **L** (orto) en 35 mL de tolueno. Después, 2,08 g (18,6mmol) de ácido 2-furilborónico ya disuelto en 70 mL de EtOH se añade en una parte seguida de 1,07 g (0,923mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ seguido inmediatamente por la adición gota a gota de 7,87g (74,3mmol) de Na_2CO_3 previamente disuelto en 35 mL de agua. Se deja que la mezcla se caliente a reflujo durante 12 horas. La solución marrón oscura obtenida se enfría a 10°C y se añade 200 mL de agua. Extracción con AcOEt. La capa orgánica se seca con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 95/5 de DCM/MeOH). Después de la evaporación de los disolventes se obtiene un precipitado de color marrón claro. Este precipitado se mezcla con DCM y se agitó hasta obtener un sólido blanco. Este sólido se separa por filtración para obtener 1,48 g (rendimiento = 61%) del compuesto del título **Ejemplo 106**.

R.M.N ^1H (DMSO d_6): δ 3,55 (d, 1H, $^2\text{J} = 13,3$ Hz), 3,68 (d, 1H, $^2\text{J} = 13,3$ Hz), 4,20 (d, 1H, $^2\text{J} = 13,3$ Hz), 4,30 (d, 1H, $^2\text{J} = 13,3$ Hz), 7,18 (m, 1H_{Ar}), 7,28 (d, 1H_{Ar}), 7,30 (s, 1H_{Ar}), 7,50-7,39 (m, 4H_{Ar}), 7,64 (d, 1H_{Ar}), 7,70 (s, 1H_{Ar}).

40

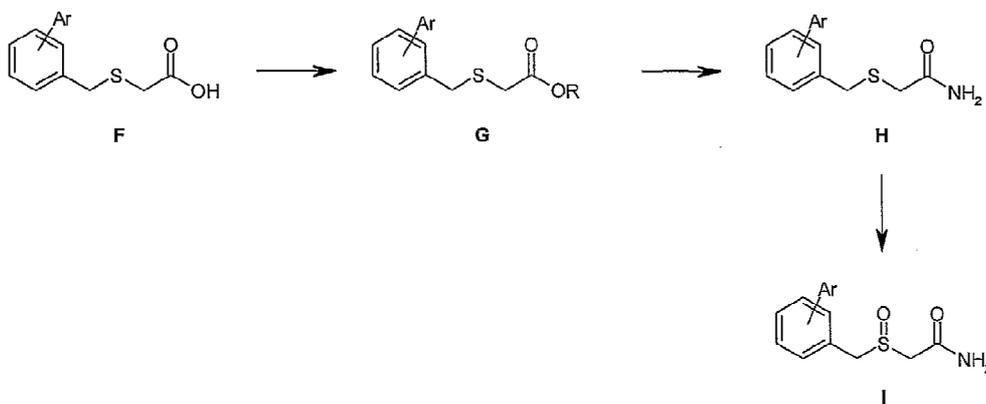
Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema B**.

[0153]

45

Esquema B

50



55

60

65

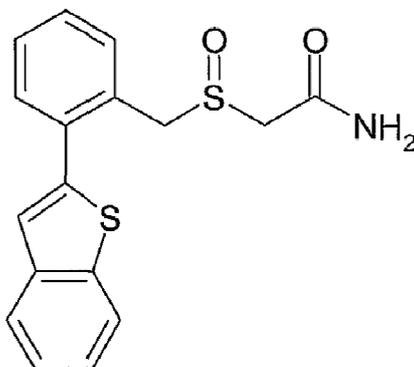
Ejemplo 47**2-(2-benzo[b]tiofen-2-ilo-fenilmetanosulfonilo)-acetamida**

5 [0154]

10

15

20



Síntesis del compuesto I en el que Ar = orto-benzotien-2-ilo.

25 Compuesto F (Ar = 2-benzotienilo; orto)

[0155] A una suspensión de compuesto B (orto)(11,1 g, 36 mmol) en tolueno (142ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4,16 g, 3,6 mmol), a continuación, una solución de 2-ácido benzotiofenoborónico (9,6 g, 54 mmol) en etanol (250 mL) y por último gota a gota una solución de carbonato de sodio (22,9 g, 216 mmol) en agua (142ml). Se calentó entonces la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, se enfrió, se concentró a alto vacío; el residuo se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se trató con agua (350 mL) y ácido clorhídrico (pH~2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por trituración en cloruro de metileno frío para dar 8,1 g del compuesto F como un sólido naranja (rendimiento = 77%). ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,0,65 (s, 1H), 7,55 a 7,4 (m, 4H), 4 (s, 2H), 3,25 (s, 2H).

35

Compuesto G (Ar = 2-benzotienilo; orto, R = CH₃)

[0156] Una mezcla del compuesto F (Ar = 2-benzotienilo; orto) (8,1 g, 25,8mmol) en metanol (65 mL) y ácido sulfúrico (0,94 mL) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió, y se evaporó el disolvente. El residuo se diluyó con éter dietílico (300 mL) y se lavó con agua (80 mL), NaHCO₃ acuosa, agua (80 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 7,2 g del compuesto G como un aceite naranja (rendimiento = 85 %). ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55-7,4 (m, 6H), 4 (s, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,35 (s, 2H). R_f (CH₂Cl₂) = 0,8

45

Compuesto H (Ar = 2-benzotienilo; orto; **Ejemplo 54**)

[0157] Una mezcla del compuesto G (Ar = 2-benzotienilo; orto, R = CH₃)(7,2 g, 21. 9 mmol) en metanol (73ml) y 28% de NH₄OH (55 mL) se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con agua (2x40ml) y éter diisopropílico (2x30 mL), se secó a vacío para dar el **Ejemplo 54** (4,43 g, sólido blanco) (rendimiento = 65%). ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55-7,35 (m, 8H), 7 (ancho s, 1H), 4 (s, 2H), 3,15 (s, 2H).

50

Síntesis del compuesto **Ejemplo 47**.

55

[0158] A una solución de **Ejemplo 54** (Ar = 2-benzotienilo; orto)(7,2 g, 23 mmol) en ácido acético glacial (23 mL) se añadió 35% de peróxido de hidrógeno acuoso (2,8 mL). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (TLC). Después de 4 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró, el aceite resultante se diluyó con agua y acetato de etilo (200 mL), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (100 mL), NaHCO₃ acuoso, agua (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración, la solución genera un sólido blanco que se filtró, se lavó con diisopropilo-óxido y se secó para dar 7 g del compuesto del título, **Ejemplo 47** (rendimiento = 92%). ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,7 (ancho s, 1H), 7,6-7,4 (m, 7H), 7,35 (ancho s, 1H), 4,4 (q, 2H), 3,6 (q, 2H).

60

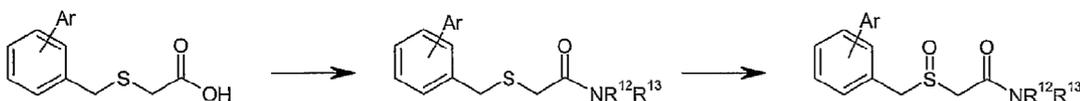
65 Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema C**.

[0159]

5

Esquema C

10



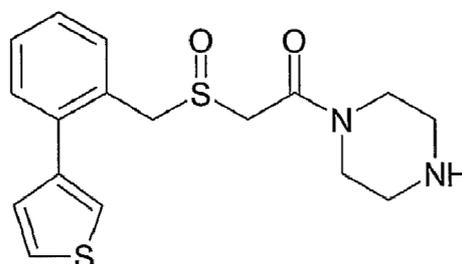
Ejemplo 12

15 **1-Piperazina-1-ilo-2-(2-tiofen-3-ilo-fenilmetanosulfonilo)-etanona**

[0160]

20

25



30

Síntesis del Compuesto E en el que Ar = orto-tien-3-ilo; NR¹²R¹³= N-piperazinilo.

Compuesto M (Ar = 3-tienilo; orto; NR¹²R¹³= N-Boc-piperazinilo)

35

[0161] A una solución enfriada (baño de hielo) del compuesto F (Ar = 3-tienilo; orto)(4,752g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL), se añadió sucesivamente N-Boc-piperazina (3,72 g, 20 mmol), EDCI (3,83 g, 20 mmol) y HOBt (2,7 g, 20 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluyó con CH₂Cl₂ (120 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL), NaHCO₃ acuosa, agua (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración, la solución genera un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/7/0,3) para dar 7.67g del compuesto **M** (aceite naranja oscuro, rendimiento~100%). R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,8

40

Compuesto **M** (Ar = 3-tienilo; orto; NR¹²R¹³= N-piperazinilo)

45

[0162] A una solución de compuesto **M** (Ar = 3-tienilo; orto; NR¹²R¹³= N-Boc-piperazinilo)(7,67g, 17,7 mmol) en acetato de etilo (67 mL) se añadió isopropanol clorhídrico 5N (17,7 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche y concentrarse, el residuo se diluyó en agua (200 mL), añadido con hidróxido de sodio (pH~10), se extrajo en acetato de etilo (2x150ml) y se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración la solución generó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH 8,6/1,4) para dar 4,6 g del compuesto **M** (aceite de naranja, rendimiento = 78%). R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,15

50

Ejemplo de síntesis 12

55

[0163] A una solución de compuesto **M** (Ar = 3-tienilo; orto; NR¹²R¹³= N-piperazinilo) (1,25 g, 3,76mmol) en metanol (30 mL) se añadió gota a gota a 0°C una solución de NaIO₄ (0,88 g; 4,14mmol) en 11 mL de agua. Después de 1/2h de agitación, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días, se filtró, se lavó con metanol (15 mL), se concentró. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL), se lavó con agua (2x20 mL), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración de la solución se generó un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH 8/2) para dar el compuesto **E** (Ar = 3-tienilo; orto; NR¹²R¹³= N-piperazinilo) (0,595 g; espuma blanca)(rendimiento = 46%).

60

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 4 (q, 2H), 3,5 (m, 4H), 2,8 (m, 3H), 2,45 (d, 1H).

65 **Ejemplo 50**

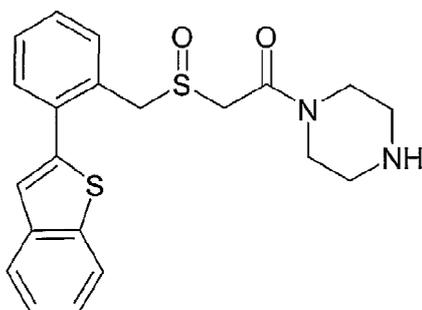
2-(2-benzo[b]tiofen-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)-1-piperazina-1-ilo-etanona**[0164]**

5

10

15

20



Síntesis del compuesto **E** en el que Ar =Orto-benzotien-2-ilo; NR¹²R¹³= N-piperazinilo.

25 Compuesto **M** (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³= N-Boc-piperazinilo)

[0165] A una solución enfriada (baño de hielo) del compuesto **F** (Ar = 2-benzotienilo; orto)(5,65 g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL), se añadió sucesivamente N-Boc-piperazina (3,72 g, 20 mmol), EDCI (3,83 g, 20 mmol) y HOBT (2,7 g, 20 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Después se diluyó con CH₂Cl₂ (150 mL), se lavó sucesivamente con agua (100 mL), NaHCO₃ acuosa, agua (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración, la solución genera un producto bruto (aceite viscoso) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,8

35 Compuesto **M** (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³= N-piperazinilo)

[0166] A una solución de compuesto **M** (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³= N-Boc-piperazinilo) (8,67 g, 18 mmol) en acetato de etilo (70 mL) se añadió isopropanol clorhídrico 5N (18 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche y concentrarse, el residuo se diluyó en agua (200 mL), se trató con con hidróxido de sodio (pH~10), se extrajo en acetato de etilo (2x150ml) y se secó sobre Na₂SO₄. En concentración la solución generó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH 8,6/1,4) para dar 5,59g del compuesto **M** (aceite de naranja, rendimiento = 81%). ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5-7,23 (m, 6H), 3,95 (s, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,55 (m, 2H).
R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,15

45

Síntesis del Ejemplo 50

[0167] A una solución de compuesto **M** (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³= N-piperazinilo) (1,09 g, 2,85 mmol) en ácido acético glacial (5 mL) se añadió peróxido de hidrógeno acuoso 35% (0,38 mL). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (TLC). Después de 3 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío, el residuo se diluyó en agua, se trató con con sodio hidróxido (pH~10), se extrajo en acetato de etilo (2x50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración la solución generó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH 8/2) para dar 0,638g del compuesto del título **Ejemplo 50** (espuma blanca, rendimiento = 56%).
¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 7,9 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,5-7,25 (m, 7H), 4,25 (q, 2H), 3,9 (q, 2H), 3,2 (ancho m, 4H), 2,45-2,3 (m, 4H).

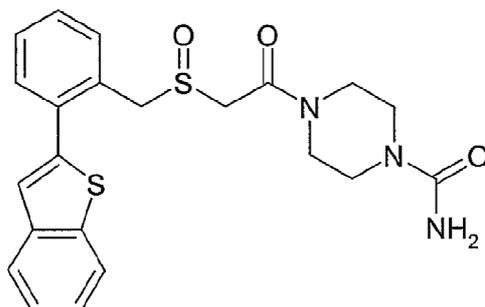
55

Ejemplo 51

60 **4-[2-(2-benzo[b]tiofen-2-ilo-fenilmetanosulfonilo)-acetilo]-piperazina-1-amida de ácido carboxílico**

[0168]

65



5

10

15 Síntesis del compuesto E en el que Ar = orto-benzotien-2-ilo; NR¹²R¹³ = 1-(4-carboxamida)-piperazinilo.

Compuesto M (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³ = (1-(4-carboxamida) piperazinilo)

20 **[0169]** A una solución de compuesto M (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³ = N- piperazinilo)(1,45 g, 3,8 mmol) en THF (17,5 mL) se añadió isocianato de trimetilsililo a temperatura ambiente (0,52 mL, 3,8 mmol). Después de 3 h de agitación, la mezcla de reacción se filtró, el precipitado se agitó con una solución de HCl 1N (25 mL), se filtró, se lavó con agua (2x20 mL), se secó a vacío para producir el compuesto M (polvo blanco; 0,9 g)(rendimiento = 56%). R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,5

25 Síntesis del Ejemplo 51.

30 **[0170]** A una solución de compuesto M (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³ = (1-(4-carboxamida)-piperazinilo)(0,9 g 2,12mmol) en ácido acético glacial (4 mL) se añadió 35% peróxido de hidrógeno acuoso (0,27 mL). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (TLC). Después de 3 h de agitación, se concentró la mezcla de reacción, el aceite resultante se diluyó con agua (25 mL) y cloruro de metileno (50 mL), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (25 mL), NaHCO₃ acuoso, agua (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración, la solución generó un sólido blanco que se filtró, se lavó con diisopropilo-óxido y se secó para dar 0,44 g del compuesto del título **Ejemplo 51** (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³ = (1-(4-carboxamida) piperazinilo)(rendimiento = 47%).

35 ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 7,95 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,45-7,25 (m, 6H), 6 (ancho s, 2H), 4,3 (q, 2H), 4 (q, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,15 (m, 2H).

Ejemplo 52

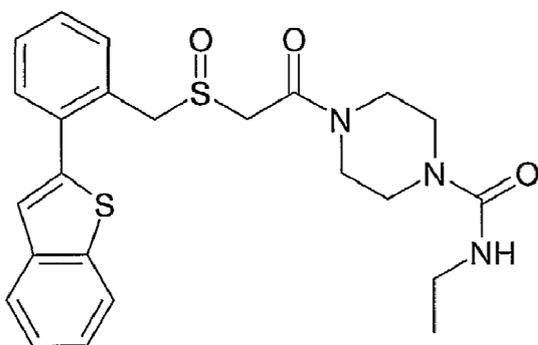
40 **4-[2-(2-Benzo[b]tiofen-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)-acetilo]-piperazina-1-etilamida de ácido carboxílico**

[0171]

45

50

55



60 Síntesis del compuesto E en el que Ar = orto-2-benzotienilo; NR¹²R¹³ = (1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo)

Compuesto M, (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³ = (1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo)

65 **[0172]** A una solución de compuesto M (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³ = N-piperazinilo)(1,45 g, 3,8 mmol) en THF (17,5 mL) se añadió a temperatura ambiente isocianato de etilo (0,3 mL, 3,8 mmol). Después de 3 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se trituró con hexano (50 mL) para dar 1,35 g del compuesto M como un polvo blanco (rendimiento = 78,5%).

R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,75

Síntesis del Ejemplo 52

5 **[0173]** A una solución de compuesto **M** (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³ = (1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo)(1,33 g 2.93mmol) en ácido acético glacial (5 mL) se añadió 35% de peróxido de hidrógeno acuoso (0,38 mL). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (TLC). Después de 3 h de agitación, se concentró la mezcla de reacción, el aceite resultante se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (40 mL), NaHCO₃ acuoso, agua (2x30 mL), se secó sobre Na₂SO₄. En la

10 concentración, el residuo se trituró con hexano, y se generó un sólido blanco que se filtró y se secó para dar 0,923g del compuesto del título, **Ejemplo 52** (Ar = 2-benzotienilo; orto; NR¹²R¹³ = (1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo)(rendimiento = 67%).

15 ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8,1 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,65 a 7,4 (m, 6H), 6,6 (t, 1H), 4,4 (q, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

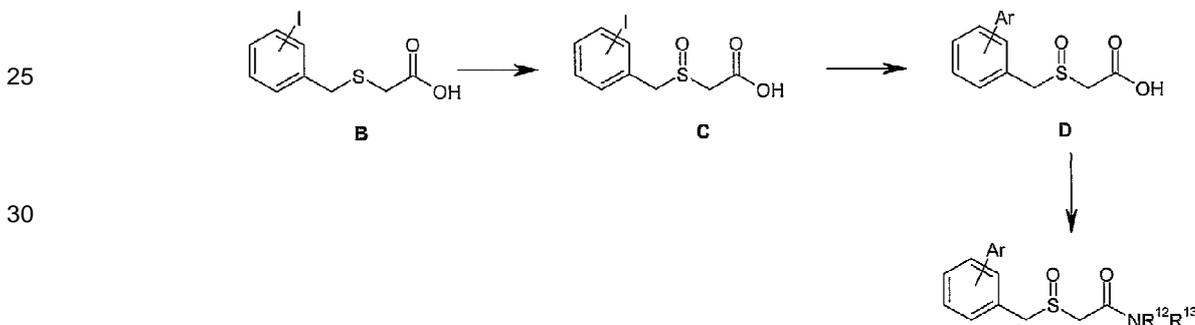
15

Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema D**.

[0174]

20

Esquema D



Ejemplo 7

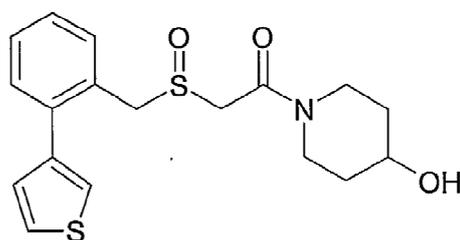
1-(4-hidroxi-piperidina-1-ilo)-2-(2-tiofen-3-ilo-fenilmetanosulfinilo)-etanona

40

[0175]

45

50



55

Síntesis del compuesto **E** en el que Ar = orto-tien-3-ilo; NR¹²R¹³ = 4-hidroxipiperidina

Compuesto **C** (Orto)

60 **[0176]** A una solución de compuesto **B** (orto) (3,34 g, 10,84mmol) en ácido acético glacial (10 mL) se añadió 35% de peróxido de hidrógeno acuoso (1,43ml). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida. Después de tres horas de agitación, la mezcla de reacción se concentró, el aceite resultante se trituró con agua (100 mL) para dar un sólido blanco que, después del secado, generó 2,55 g de compuesto C (Rendimiento = 73%).

65

Compuesto **D** (Ar = 3-tienilo; orto)

[0177] A una suspensión de compuesto **C** (orto) (2,55 g, 7.87mmol) en tolueno (31 mL) se añadió, en atmósfera de nitrógeno, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,9 g, 0,787mmol), después una solución de 3-ácido tifenoborónico (1,51 g, 11,8 mmol) en etanol (55 mL) y por último gota a gota una solución de carbonato de sodio (5 g, 47.2mmol) en agua (31 mL). Se calentó después la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, se enfrió, se concentró a alto vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (125 mL), se añadió agua (75 mL) y ácido clorhídrico (pH~2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto **D** (2,2 g).

[0178] Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

10 Síntesis del Ejemplo 7

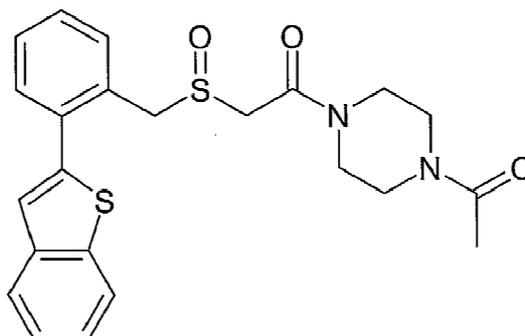
[0179] A una solución enfriada del compuesto **D** (baño de hielo) (Ar = 3-tienilo; orto)(2,54 g, 9 mmol) en CH₂Cl₂ (54 mL), se añadió sucesivamente 4-hidroxipiperidina (1,01 g, 10 mmol), EDCI (1,92 g, 10 mmol) y HOBT (1,35 g, 10 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL), se lavó sucesivamente con agua (50 mL), NaHCO₃ acuosa, agua (30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración, la solución genera un producto bruto que se purificó por cromatografía de columna (CH₂Cl₂/CH₃OH₉,2/0,8) para dar 1,053g del compuesto del título del Ejemplo 7 (espuma beige; rendimiento = 32%).

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 7,6 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

20 Ejemplo 48

25 1-(4-Acetilopiperazina-1-ilo)-2-(2-benzo[b]tiefen-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)-etanona

[0180]



Síntesis del compuesto **E** en el que Ar = orto-benzotien-2-ilo; NR¹²R¹³ = N-(4-acetilo)-piperazinilo.

Síntesis del compuesto **D** (Ar = 2-benzotienilo; orto)

[0181] A una suspensión de compuesto **C** (orto)(2,47 g, 7,6 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió en atmósfera de nitrógeno, tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0,878g, 0,76mmol), a continuación, una solución de 2-ácido benzotifenoborónico (2,03 g, 11,4 mmol) en etanol (53 mL) y, finalmente, gota a gota una solución de carbonato de sodio (4,83 g, 45,6mmol) en agua (30 mL). Se calentó entonces la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, se enfrió, se concentró a alto vacío, se diluyó el residuo con acetato de etilo (125 mL), se trató con agua (75 mL) y ácido clorhídrico (pH~2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por trituración en cloruro de metileno para dar 2,13 g del compuesto **D** como un polvo rosa (rendimiento = 84%).

R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,2

Síntesis del Ejemplo 48

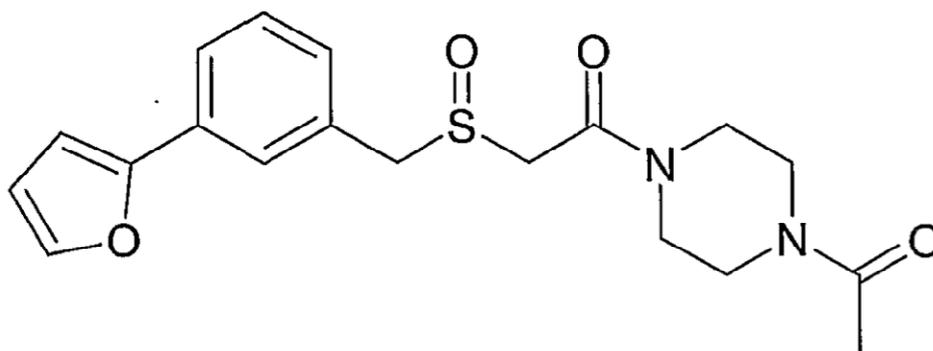
[0182] Para una suspensión (baño de hielo) enfriada del compuesto **D** (Ar = 2-benzotienilo; orto)(1 g, 3,03mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), se añadió sucesivamente 4-acetilpiperazina (0.439g, 3.42 mmol), EDCI (0.655g, 3.42mmol) y HOBT (0,461g, 3,42mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluyó con CH₂Cl₂ (30 mL), se lavó sucesivamente con agua (30 mL), NaHCO₃ acuosa, agua (30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. En la concentración, la solución genera un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH₉,2/0,8) para dar 0,877g del compuesto del título, Ejemplo 48 (espuma blanca, rendimiento = 66%).

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,55-7,4 (m, 6H), 4,45-4,3 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 3,5 - 3,25 (m, 8H).

Ejemplo 115

1-(4-Acetilopiperazina-1-ilo)-2-(3-fur-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)-etanona

[0183]



Síntesis del compuesto **E** en el que Ar = met2a-fur-2-ilo; NR¹²R¹³ = N-(4-acetilo)-piperazinilo.

Compuesto **C** (meta).

[0184] A una solución del compuesto **B** (meta)(77,80g, 250 mmol) en MeOH (1,9 litros) se enfrió a 0°C se añadió gota a gota 57,75g (270mmol) de NaIO₄ disuelto en 650 mL de agua. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó bajo vacío. 80,66g (Rendimiento = 98%) de **C** en forma de un sólido blanco.

Compuesto **D** (Ar = 2-furilo; meta)

[0185] En un matraz de tres bocas, en atmósfera inerte (N₂), se añade 10 g (30,85mmol) de **C** en 125 mL de tolueno. Después, 5,52 g (49,36mmol) de 2-ácido furilborónico ya disuelto en 250 mL de EtOH se añade en una parte seguida de 3,56 g (3,085mmol) de Pd(PPh₃)₄ seguido inmediatamente por la adición gota a gota de 32,70g (308,5mmol) de Na₂CO₃ previamente disuelto en 125 mL de agua. Se deja que la mezcla se caliente a reflujo durante 18 horas. La solución marrón oscura obtenida se enfría a 10°C y se añade 500 mL de agua. Extracción con AcOEt. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 de DCM/MeOH con 1 gota de NH₄OH). Después de la evaporación de los disolventes 7,41 g (rendimiento = 91%) de **D** como un precipitado de color marrón claro se obtienen.

RMN ¹H (DMSO d₆): δ 3,62 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 6,62 (t, 1H_{Ar}), 6,95 (d, 1H_{Ar}), 7,26 (d, 1H_{Ar}), 7,48 (t, 1H_{Ar}), 7,70 (m, 2H_{Ar}), 7,77 (d, 1H_{Ar}).

Síntesis del Ejemplo 115.

[0186] En un matraz de tres bocas, en atmósfera inerte (N₂), se añade 7,19g (27,2mmol) de **D** en 150 mL de DCM. La mezcla se enfría a 0°C. A continuación, se añade 5,75 g (30 mmol) de EDCI, 4,05 g (30 mmol) de HOBt y 3,85 g (30 mmol) de acetilpiperazina en este orden. La temperatura de 0°C se mantiene durante 1 hora y la mezcla se deja calentar a 20°C más de 18 horas. A continuación, se añade 50 mL de agua y se añade una solución de HCl 1M para obtener una fase acuosa ácida. La solución se extrajo con DCM. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 90/10 de DCM/MeOH) para dar 9,04g (rendimiento = 89%) del compuesto del título, Ejemplo 115, como un sólido blanco.

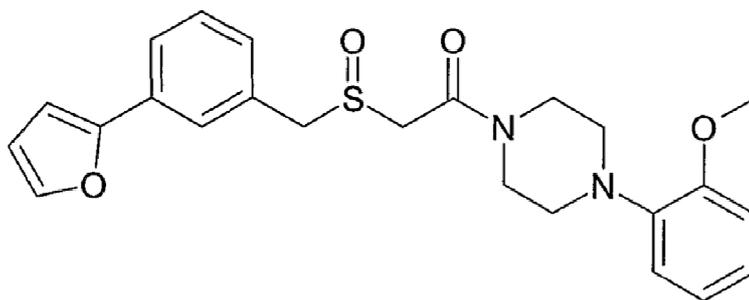
RMN ¹H (DMSO d₆): δ 2,04 (s, 3H), 3,62-3,40 (m, 8H), 4,10-3,85 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 6,62 (t, 1H_{Ar}), 6,95 (d, 1H_{Ar}), 7,26 (d, 1H_{Ar}), 7,48 (t, 1H_{Ar}), 7,70 (m, 2H_{Ar}), 7,77 (s, 1H_{Ar}).

Ejemplo 120

2-(3-Furano-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)-1-[4-(2-metoxi-fenilo)piperazina-1-ilo]-etanona

[0187]

5



10

15 Síntesis del compuesto E en el que Ar = meta-fur-2-ilo; $NR^{12}R^{13}$ = [4-(2-metoxifenilo)] piperazino.

[0188] En un matraz de tres bocas, en atmósfera inerte (N_2), se añade 3,0 g (11,35 mmol) de **D** en 80 mL de DCM. La mezcla se enfría a $0^\circ C$. A continuación, 3,26 g (17,03 mmol) de EDCI, 2,30 g (17,03 mmol) de HOBt y 3,27 g (17,03 mmol) de 4-(2-metoxifenilo)piperazina se añaden en este orden. La temperatura de $0^\circ C$ se mantiene durante

20

1 hora y la mezcla se deja calentar a $20^\circ C$ durante 18 horas. A continuación, se añade 200 mL de agua y se añade una solución de HCl 1M para obtener una fase acuosa ácida. La solución se extrajo con DCM. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (eluyente: 90/10 de DCM/MeOH) para dar 4,04 g (rendimiento = 81%) del compuesto del título, **Ejemplo 120**, como un sólido blanco.

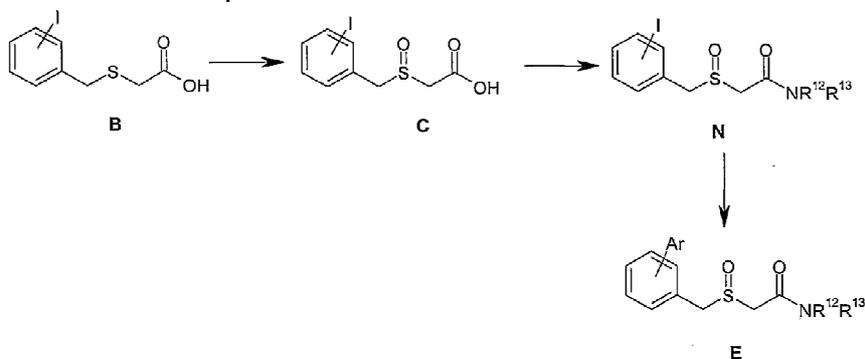
25

RMN 1H (DMSO d_6): δ 3,90 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,0 (dd, 2H), 4,20 (dd, 2H), 6,55 (t, $1H_{Ar}$), 6,90 (m, $2H_{Ar}$), 6,96 (m, $3H_{Ar}$), 7,25 (d, $1H_{Ar}$), 7,45 (t, $1H_{Ar}$), 7,70 (m, $2H_{Ar}$), 7,75 (d, $1H_{Ar}$)

Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema E**.

[0189]

30

Esquema E

35

40

45

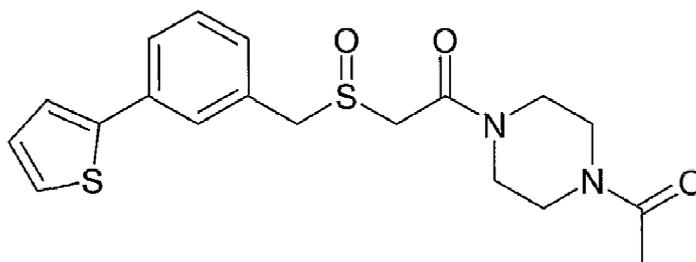
Ejemplo 149

50

1-(4-Acetilopiperazina-1-ilo)-2-(3-tiofen-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)-etanona

[0190]

55



60

65

Síntesis del compuesto E en el que Ar = meta tien-2-ilo y NR¹²R¹³ = N-(4-acetilo)-piperazinilo.

Compuesto N (NR¹²R¹³ = N-(4-acetilo)-piperazinilo; meta)

[0191] En un matraz de tres bocas, en atmósfera inerte (N₂), se añaden 10 g (30,85mmol) de C en 240 mL de DCM. La mezcla se enfría a 0°C. A continuación, se añade 6,52 g (34 mmoles) de EDCI, 4,6 g (30 mmol) de HOBt y 4,6 g (36 mmol) de acetilpiperazina en este orden. La temperatura de 0°C se mantiene durante 1 hora y se permite que la mezcla eleve la temperatura a 20°C durante 18 horas. A continuación, se añade 250 mL de agua y se añade una solución de HCl 1M para obtener una fase acuosa ácida. Se formó un precipitado y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. 8 g (60%) de un producto en bruto **N** se obtiene y se usa para la siguiente reacción de acoplamiento. RMN ¹H (DMSO d₆): δ 2,04 (s, 3H), 3,53-3,40 (m, 8H), 4,06-3,85 (m, 3H), 4,23 (d, 1H, ²J = 15 Hz), 7,20 (t, 1H_{Ar}, ³J = 8 Hz), 7,30 (d, 1H_{Ar}, ³J = 8 Hz), 7,75-7,70 (m, 2H_{Ar}).

Síntesis del Ejemplo 149

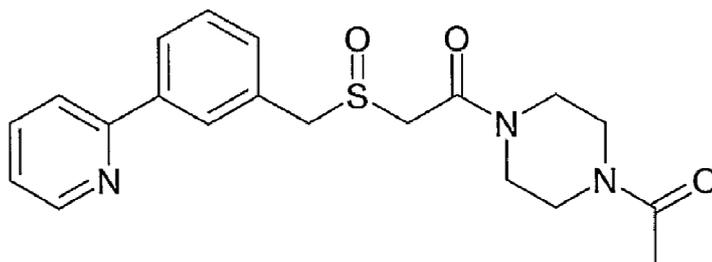
[0192] En un matraz de tres bocas, en atmósfera inerte (N₂), se añade 3 g (6,9 mmol) de **N** en 30 mL de tolueno. Después, 1,41 g (11,04mmol) de 2-ácido tienilborónico ya disuelto en 60 mL de EtOH se añade en una parte seguida de 0,8 g (0,69 mmol) de Pd(PPh₃)₄ seguido inmediatamente por la adición gota a gota de 7,31 g (69,0mmol) de Na₂CO₃ previamente disuelto en 30 mL de agua. Se deja que la mezcla se caliente a reflujo durante 18 horas. La solución marrón oscura obtenida se enfría a 10°C y se añade 200 mL de agua. Extracción con AcOEt. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 90/10 de DCM/MeOH). Después de la evaporación de los disolventes se obtiene un precipitado de color marrón claro. Este precipitado se mezcla con éter de petróleo y se agitó hasta que se obtuvo un sólido blanco. Se filtró este sólido para obtener 1,50 g (rendimiento = 55%) del compuesto del título, Ejemplo 149.

RMN ¹H (DMSO d₆): δ 2,04 (s, 3H), 3,53-3,40 (m, 8H), 4,10-3,85 (m, 2H), 4,12 (d, 1H) ,, 4,30 (d, 1H), 7,15 (t, 1H_{Ar}), 7,27 (d, 1H_{Ar}), 7,44 (t, 1H_{Ar}), 7,52 (d, 1H_{Ar}).

Ejemplo 94

1-(4-Acetilopiperazina-1-ilo)-2-(3-piridina-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)-etanona

[0193]



Síntesis del compuesto E en el que Ar = meta pirid-2-ilo y NR¹²R¹³ = N-(4-acetilo)-piperazinilo.

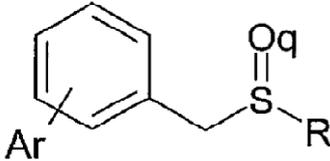
[0194] En un matraz de tres bocas, en atmósfera inerte (N₂), se añaden 3 g (6,9 mmol) de N en 30 mL de tolueno. Después, 1,36 g (11,04mmol) de 3-ácido piridilborónico ya disuelto en 60 mL de EtOH se añade en una parte seguida de 0,8 g (0,69 mmol) de Pd(PPh₃)₄ seguido inmediatamente por la adición gota a gota de 7,31 g (69,0mmol) de Na₂CO₃ previamente disuelto en 30 mL de agua. Se deja que la mezcla se caliente a reflujo durante 18 horas. La solución marrón oscura obtenida se enfría a 10°C y se añade 200 mL de agua. Extracción con AcOEt. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 de DCM/MeOH). Después de la evaporación de los disolventes se obtiene un precipitado de color marrón claro. Este precipitado se disuelve en AcOEt y se añade una solución de HCl 6M en iPrOH para obtener un precipitado que se filtra y se lava con AcOEt. La evaporación del disolvente dio como resultado 0,80 g (rendimiento = 27%) del compuesto del título, Ejemplo 94 se obtienen.

RMN ¹H (DMSO d₆): δ 2,04 (s, 3H), 3,75-3,32 (m, 8H), 4,25-4,03 (m, 3H), 4,45 (d, 1H), 7,52 (m, 1H_{Ar}), 7,62 (m, 1H_{Ar}), 7,90 (ancho s, 2H_{Ar}), 8,90 (m, 1H_{Ar}), 9,28 (s, 1H).

[0195] Los siguientes Ejemplos 1-159 en las Tablas 1 y 2 se prepararon usando los materiales de partida y/o reactivos apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procedimientos de

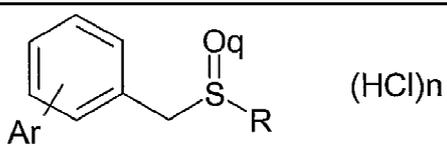
síntesis descritos en los Esquemas A, B, C, D, y E.

Tabla 1

				
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	q	R
1	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
2	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -pirrolidinilo
3	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
4	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
5	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
6	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
7	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi) piperidinilo
8	3-tienilo	orto	0	CH-(OCH ₃)CONH ₂
9	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo
10	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
11	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-fenilcarboxamida)-piperazinilo
12	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
13	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
14	3-tienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
15	3-tienilo	orto	1	CH ₂ COOH
16	3-tienilo	orto	2	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
17	5-cloro-2-tienilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
18	4-metilo-3-tienilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
19	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CONH ₂
20	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -pirrolidinilo
21	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
22	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
23	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
24	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
25	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi) piperidinilo
26	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-fenilo)-piperazinilo
27	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
28	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
29	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
30	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
31	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-propilfenil)-piperazinilo
32	3-tienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-propilo)-piperazinilo
33	5-cloro-2-tienilo	meta	1	CH ₂ CONH ₂

(CONTINUACIÓN)

Nº de ej.	Ar	Posición Ar	Q	R
34	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -pirrolidinilo
35	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CONH ₂
36	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
37	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
38	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
39	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
40	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi) piperidinilo
41	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
42	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-ciclohexil)-piperazinilo
43	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
44	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
45	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CO- <i>N</i> - piperazinilo
46	3-tienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo
47	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
48	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
49	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
50	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperazinilo
51	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
52	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo
53	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-fenilcarboxamida)-piperazinilo
54	2-benzotienilo	orto	0	CH ₂ CONH ₂
55	2-benzotienilo	orto	1	(CH ₂) ₂ CONH ₂
56	2-benzotienilo	orto	1	(CH ₂) ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
57	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ COOH
58	2-benzotienilo	orto	2	CH ₂ CONH ₂
59	2-(1,1-dioxo) benzotienilo	orto	2	CH ₂ CONH ₂
60	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
61	3-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
62	3-benzotienilo	orto	0	CH ₂ CONH ₂
63	3-benzotienilo	orto	1	(CH ₂) ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
64	3-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
65	3-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
66	3-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)etilo)-piperazinilo
67	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CONH ₂
68	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
69	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
70	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
71	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CONH- <i>N</i> morfolinil
72	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
73	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CON (C ₂ H ₅) ₂
74	2-benzotienilo	paraca	1	CH ₂ CONH ₂
75	2-benzotienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
76	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)etilo)-piperazinilo
77	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CONH ₂
78	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
79	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
80	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)etilo)-piperazinilo
81	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
82	2-benzotienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
83	2-benzotienilo	paraca	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)etilo)-piperazinilo
84	3-benzotienilo	paraca	1	CH ₂ CONH ₂
85	2-indolilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
86	3-furilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
87	3-furilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
88	3-furilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂

					
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	n	q	R
89	3-piridilo	orto	1	1	CH ₂ CONH (isopropilo)
90	3-piridilo	orto	1	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
91	3-piridilo	orto	1	1	CH ₂ CONH ₂
92	3-piridilo	orto	1	1	CH ₂ CONH ₂
93	3-piridilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
94	3-piridilo	meta	1	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
95	3-piridilo	meta	1	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
96	3-piridilo	meta	2	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
97	3-piridilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
98	3-piridilo	paraca	1	1	CH ₂ CONH ₂
99	3-piridilo	paraca	1	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
100	3-piridilo	paraca	2	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
101	3-piridilo	paraca	1	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
102	3-piridilo	paraca	0	1	CH ₂ CONH ₂
103	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
104	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
105	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CONH (isopropilo)
106	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CONH ₂
107	2-furilo	orto	0	1	CH(OCH ₃) CONH ₂
108	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
109	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
110	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ COOH
111	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO- N- pirrolidinilo
112	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
113	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONH (isopropilo)
114	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
115	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
116	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
117	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-N-(4-piperidinol)
118	2-furilo	meta	1	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
119	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
120	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-[4-(2-metoxifenilo)]-piperazinilo
121	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-[4-(4-fluorofenilo)]-piperazinilo
122	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-fenilo)-piperazinilo
123	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
124	2-seleninilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
125	2-hidroxifenilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
126	2-benzofurilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
127	2-benzofurilo	meta	0	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
128	2-furilo	paraca	0	1	CH ₂ CONH ₂
129	2-furilo	paraca	0	1	CH ₂ CONH (isopropilo)
130	2-furilo	paraca	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
131	2-furilo	paraca	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
132	2-furilo	paraca	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
133	2-furilo	paraca	0	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
134	2-furilo	paraca	1	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
135	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
136	2-(5-bromo) tienilo	orto	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
137	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
138	2-(5-bromo) tienilo	orto	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
139	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CONH ₂
140	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
141	2-tienilo	orto	1	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo

(CONTINUACION)

Nº de ej.	Ar	Posición Ar	n	Q	R
142	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
143	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CONH (isopropilo)
144	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
145	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
146	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
147	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
148	2-tienilo	meta	1	1	CH ₂ CO- N- piperazinilo
149	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
150	2-tienilo	paraca	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
151	2-(5-bromo) tienilo	paraca	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
152	2-tienilo	paraca	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
153	2-(5-bromo) tienilo	paraca	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
154	2-tienilo	paraca	0	1	CH ₂ CONH ₂
155	2-tienilo	paraca	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
156	2-tienilo	paraca	0	1	CH ₂ CONH (isopropilo)
157	2-tienilo	paraca	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
158	2-tienilo	paraca	0	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH
159	2-tienilo	paraca	1	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
436	2-furilo	orto	0	2	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo

[0196] La siguiente Tabla 2A muestra los datos analíticos, por espectro de masas de cada compuesto, para los Ejemplos 1 - 157 y según cuyo proceso sintético se sintetizó cada compuesto.

Tabla 2A

Nº de ej.	MF	MS	MÉTODO SINTÉTICO
1	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S ₂	M + H = 280 M + Na = 302	A
2	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M + H = 334 M + Na = 356 2M + Na = 689	C
3	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ S ₂	M + H = 308 M + Na = 330 2M + Na = 637	C
4	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M + H = 322 M + Na = 344	C
5	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 391 M + Na = 413	D
6	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S ₂	M + H = 324 M + Na = 346	D
7	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ S ₂	M + H = 364 M + Na = 386	D
8	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ S ₂	M + NH ₄ = 311	A
9	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂	M + H = 420 M + Na = 442	C
10	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂	M + H = 392 M + Na = 414	C
11	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂	M + H = 468 M + Na = 490	C
12	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 349 M + Na = 371	C
13	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	M + H = 421 M + Na = 443 2M + Na = 863	C
14	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 363 2 M + Na = 747	C
15	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ S ₂	M + H = 280 M + Na = 303 M + K = 319 2M + Na = 583	B
16	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	M + H = 407 M + Na = 429 M + K = 445	D
17	C ₁₃ H ₁₂ ClNO ₂ S ₂	M + H = 314 M + Na = 336 2M + Na = 649	A
18	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ S ₂	M + H = 294 M + Na = 316 2M + Na = 609	A
19	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S ₂	M + H = 280 M+Na = 302	B
20	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M+H = 334 M+Na = 356 2M+Na = 689	C
21	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ S ₂	M+H = 308 M+Na = 330 2M+Na = 637	C
22	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M+H = 322 M+Na = 344	C
23	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	M+H = 391 M+Na = 413	C
24	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S ₂	M+H = 324 M+Na = 346	C
25	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ S ₂	M+H = 364 M+Na = 386 M+K = 402	D

ES 2 619 844 T3

Nº de ej.	MF	MS	MÉTODO SINTÉTICO
26	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 425 M + Na = 447	A
27	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	M + H = 421 M + Na = 443 M + K = 459	C
28	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ₂ .C ₄ H ₄ O ₄	M + H = 363 M + Na = 385 M + K = 401	C
29	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂ .HCl	M + H = 349 M + Na = 371	C
30	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂	M + H = 392 M + Na = 414 M + K = 430	D
31	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 467 M + Na = 489	D
32	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 391 M + Na = 413	D
33	C ₁₃ H ₁₂ ClNO ₂ S ₂	M + H = 314 M + Na = 336 2M + Na = 649	A
34	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M + H = 334 2 M + Na = 689	C
35	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S ₂	M + Na = 302	C
36	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ S ₂	M + H = 308 M + Na = 330	C
37	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M + H = 322 M + Na = 344	C
38	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 319 M + Na = 341	C
39	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 391 M + Na = 413	C
40	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ S ₂	M + H = 364 M + Na = 386	D
41	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 363 M + Na = 385 2M + Na = 747	D
42	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 431 M + Na = 453	D
43	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	M + H = 421 M + Na = 443	D
44	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂	M + H = 392	C
45	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 349 M + Na = 371 2M + Na = 719	C
46	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂	M + H = 420 M + Na = 442 M + K = 458	C
47	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂	M + Na = 352 M + K = 368	A o B
48	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 441 M + Na = 463	D
49	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	M + H = 471 M + Na = 493	D
50	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 399 M + Na = 421	C
51	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₂	M + H = 442 M + Na = 464 M + K = 480	C
52	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂	M + H = 470 M + Na = 492 M + K = 508	C
53	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂	M + H = 518 M + Na = 540 M + K = 556	C
54	C ₁₇ H ₁₅ NOS ₂	M + Na = 336	B
55	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ S ₂	M + H = 344 M + Na = 366	B
56	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂ .C ₄ H ₄ O ₄	M + H = 427 M + Na = 449 M + K = 465	C
57	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ S ₂	M + H = 331 M + Na = 353 M + K = 369 2M + Na = 683	D
58	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S ₂	M + H = 346 M + Na = 368 M + K = 384 2M + Na = 713	C
59	C ₁₇ H ₁₅ NO ₅ S ₂	M + H = 378 M + Na = 400 M + K = 416 2M + Na = 777	C
60	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 413	C
61	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂	M + H = 330 M + Na = 352 M + K = 368	A o B
62	C ₁ H ₁₅ NOS ₂	M + H = 314 M + Na = 336 M + K = 352	B
63	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	M + H = 413 M + Na = 435 2M + Na = 847	C
64	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 441 M + Na = 463 2M + Na = 903	C
65	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	M + H = 471 M + Na = 493	C
66	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 443 M + Na = 465 2M + Na = 907	C
67	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂	M + H = 330 M + Na = 352	A
68	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	M + Na = 463 M + K = 479	D
69	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 413 M + Na = 435 M + K = 451	D
70	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ S ₂	M + H = 372 M + Na = 394 M + K = 410	D
71	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	M + Na = 437 M + K = 453	D

ES 2 619 844 T3

(continuación)

Nº de ej.	MF	MS	Método sintético
72	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	M + H = 471 M + Na = 493 M + K = 509	D
73	C ₂₁ H ₂₃ NO ₂ S ₂	M + H = 386 M + Na = 408 M + K = 424	D
74	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂	M + Na = 352 M + K = 368	A
75	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 441 M + Na = 463	D
76	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 443 M + Na = 465	D
77	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂	M + Na = 352	A
78	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 441 M + Na = 463 M + K = 479	E
79	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 413 M + Na = 435 M + K = 451	E
80	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 443 M + Na = 465 M + K = 481	E
81	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	M + H = 471 M + Na = 493 M + K = 509	E
82	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 413 M + Na = 435 M + K = 451	D
83	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 443 M + Na = 465	D
84	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂	M + H = 352 M + 2Na-H = 374	A
85	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	M + H = 313 M + Na = 335 M + K = 351	B
86	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	M + H = 375 M + Na = 397 M + K = 413	C
87	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ SC ₄ H ₄ O ₄	M + H = 347 M + Na = 369	B
88	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S	M + Na = 286 2M + Na = 549	A
89	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	M + H = 354 M + Na = 376	E
90	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ S	M + H = 319 M + Na = 341 M + K = 357	E
91	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	M + H = 275 M + Na = 297	A
92	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	M + H = 275 M + Na = 297	A
93	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	M + H = 275 M + Na = 297	A
94	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S	M + H = 386 M + Na = 408	E
95	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ S	M + H = 319	E
96	C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	M + H = 344 M + Na = 366 2M + Na = 709	E
97	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	M + H = 275 M + Na = 297	A
98	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	M + H = 275 M + Na = 297	A
99	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S	M + H = 386 M + Na = 408 M + K = 424	E
100	C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	M + H = 344 M + Na = 366 2M + Na = 709	E
101	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ S	M + H = 319 M + Na = 341	E
102	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	M + H = 275 M + Na = 297	A
103	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S	M + Na = 314 2M + Na = 605	D
104	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	M + Na = 325	D
105	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ S	M + Na = 328	D
106	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S	M + H = 263 M + Na = 286	A
107	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ S	M + H = 294 M + Na = 316	B
108	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ S	M + H = 308 M + Na = 330 M + K = 346	E
109	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	M + H = 375 M + Na = 397 M + K = 413	E
110	C ₁₃ H ₁₂ O ₄ S	MH = 263	D
111	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃ S	M + H = 318 M + Na = 340	D
112	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S	M + H = 292	D
113	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ S	M + H = 306 M + Na = 328	D
114	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	M + Na = 325	D
115	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	M + H = 375 M + Na = 397	D
116	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ S	M + H = 308 M + Na = 330	D
117	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ S	M + H = 348 M + Na = 370	D
118	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ S	M + H = 333 M + Na = 355	E
119	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S	M + Na = 286	A
120	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	M + H = 439 M + Na = 461 M + K = 477	D
121	C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O ₃ S	M + H = 427 M + Na = 449 M + K = 465	D
122	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	M + H = 409 M + Na = 431 M + K = 447	D
123	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	M + H = 321 M + Na = 343	D
124	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ SSe	M + Na = 461 M + K = 477	D
125	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	M + Na = 423 M + K = 439	D

ES 2 619 844 T3

(continuación)

Nº de ej.	MF	MS	Método sintético
126	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	M + H = 425 M + Na = 447 M + K = 463	D
127	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ S	M + H = 358 M + Na = 380 M + K = 396	D
128	¹³ C H ₁₃ NO ₃ S	M + Na = 286	A
129	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ S	M + Na = 328	D
130	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	M + Na = 325	D
131	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S	M + Na = 314 2M + Na = 605	D
132	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	M + H = 375 M + Na = 397	E
133	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ S	M + Na = 330 M + K = 346	E
134	C ₁₇ H ₂₁ CIN ₂ O ₃ S	M + H = 333 M + Na = 355 2M + Na = 687	E
135	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M + H = 334	C
136	C ₁₇ H ₁₈ BrNO ₂ S ₂	M + H = 412	C
137	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ S ₂	M + H = 308	C
138	C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₂ S ₂	M + H = 386	C
139	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S ₂	M + H = 280 M + Na = 302	A
140	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S ₂	M + Na = 346	E
141	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 349 M + Na = 371	A
142	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 391 M + Na = 413	E
143	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M + Na = 344	E
144	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M + H = 334 M + Na = 356 M + K = 372	C
145	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ S ₂	M + H = 308	B
146	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S ₂	M + H = 280 M + Na = 302	B
147	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S ₂	M + H = 324	E
148	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂	M + H = 349 M + Na = 371	E
149	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	M + H = 391 M + Na = 413	E
150	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M + H = 334 M + Na = 356 M + K = 372 2M + Na = 689	C
151	C ₁₇ H ₁₈ BrNO ₂ S ₂	M + H = 412 M + Na = 434 M + K = 450	C
152	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ S ₂	M + H = 308 2 M + Na = 637	C
153	C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₂ S ₂	M + H = 386-388 M + Na = 408-410	C
154	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S ₂	M + Na = 302	A
155	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	M + Na = 341	D
156	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ S ₂	M + Na = 344	D
157	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	M + Na = 413	D
158	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S ₂	M + H = 324	E
159	C ₁₇ H ₂₁ CIN ₂ O ₂ S ₂	M + H = 349 M + Na = 371 2M + Na = 719	E
436	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	M + H = 391 M + Na = 413 M + K = 429	E

Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema F**.

[0197]

5

Esquema F

10

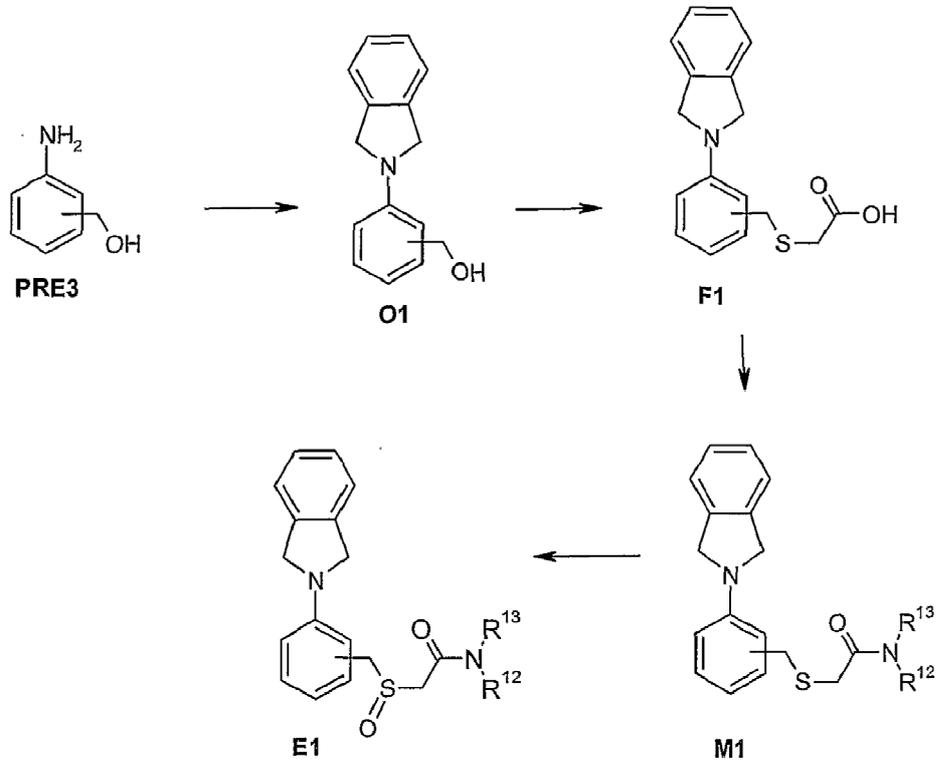
15

20

25

30

35



Ejemplo 161

40

2-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-fenilmetanosulfonilo]-N,N-dimetilo-acetamida

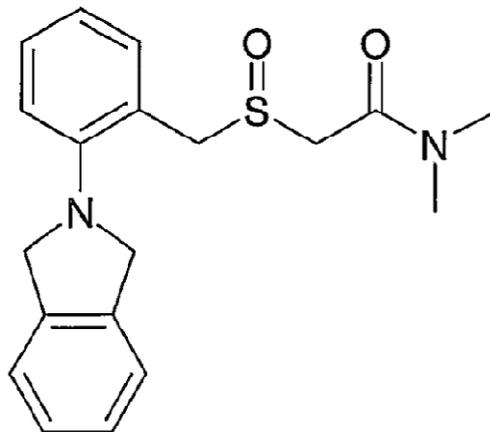
[0198]

45

50

55

60



Síntesis del compuesto E1 (Orto-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo; NR¹²R¹³ = NMe₂).

65

Compuesto O1 (orto-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)

[0199] A una solución enfriada del compuesto **PRE3** (orto) (12 g; 97 mmol) en DMF (100 mL) se añadieron N,N'-diisopropiletilamina-(35 mL; 200 mmol) y dibromo-o-xileno (25,6 g; 97 mmol). Se calentó entonces la mezcla de reacción a 75°C, se mantuvo así durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (500 mL) y salmuera (500 mL). El precipitado se extrajo con éter (2x500 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (4x200 mL), solución de 1N HCl (2x300 mL), solución NaHCO₃ (300 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/etilo de acetato 1: 9) para proporcionar el compuesto de **O1** (Ar = 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo; orto) como un polvo amarillento.

R_f = 0,2 (8: 2 de ciclohexano/acetato de etilo)
(14,6 g; 65 mmol; 67%)

Compuesto **F1** (orto-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)

[0200] A una mezcla agitada de tiourea (3,25 g; 42,8 mmol), 48% HBr (19 mL) y agua (3,6 mL) a 60°C se añadió compuesto **O1** (Ar = 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo; orto) (8 g; 35,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 5 minutos, se enfrió y se filtró. El residuo resultante se lavó con agua y después se introdujo en NaOH acuoso (32%, 14 mL). La mezcla acuosa resultante se agitó y se calentó a 70°C, y después una solución de ácido cloroacético (3,7 g; 39 mmol) se añadió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso (9 mL) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante una hora, se enfrió, se diluyó con agua (100 mL) y se filtró. El polvo resultante se introdujo en agua (100 mL), la capa acuosa se acidificó a pH₂(4N acuoso HCl) y el precipitado se extrajo en éter (150 mL). La fase orgánica seca se evaporó a sequedad para dar un residuo que se trituró con éter frío para proporcionar el compuesto de **F1** (Ar = 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo; orto) como un sólido de color blanquecino. R_f = 0,35 (94: 6 de metileno paseo/metanol), (5,1 g; 17 mmol; 48%)

Compuesto **M1** (orto-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo; NR¹²R¹³ = NMe₂).

[0201] A una solución enfriada del compuesto **F1** (Ar = 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo; orto); se añadió dimetilamina en THF (15 mL) (1 g; 3,3 mmol) (0,8 mL; 6,3 mmol), EDCI (1,8 g; 9,4 mmol) y HOBt (0,8 g; 5,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó más material de partida. La capa orgánica se concentró a vacío y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x100 mL), solución acuosa de amoníaco (100 mL) y agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto **M1** (Ar = 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo; orto; NR¹²R¹³ = NMe₂) como un aceite.

R_f = 0,31 (98: 2 cloruro de metileno/metanol) (1 g; 3 mmol; 91%)

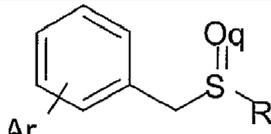
Síntesis del Ejemplo 161.

[0202] A una solución de compuesto **M1** (Ar = 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo; orto; NR¹²R¹³ = NMe₂) se añadió en ácido acético (3 mL); (1,5 mmol 0,5 g) un 30% en solución de peróxido de hidrógeno en peso (0,18 mL; 1,8 mmol). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida y después se concentró a alto vacío. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica se lavó con agua (3x100 mL) y se concentró a vacío. La trituración del residuo resultante con Et₂O frío, filtración y secado bajo vacío dieron el compuesto del título, Ejemplo 161 (Ar = 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo; orto; NR¹²R¹³ = NMe₂) en forma de un sólido blanquecino. (0,32 g; 0,9 mmol; 60%)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7,3 (ancho m, 7H), 7,0 (ancho t, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,0 (ancho s, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,75 (s, 3H)

[0203] Los siguientes Ejemplos 160 a 165 en la Tabla 3 fueron preparados del uso de materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

Tabla 3

			
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	Q R
160	1,3-dihidro-isoindol-2-ilo	orto	1 CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
161	1,3-dihidro-isoindol-2-ilo	orto	1 CH ₂ CONMe ₂
162	1,3-dihidro-isoindol-2-ilo	meta	1 CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
163	1,3-dihidro-isoindol-2-ilo	meta	1 CH ₂ CONMe ₂
164	1,3-dihidro-isoindol-2-ilo	meta	1 CH ₂ CONHCHMe ₂
165	1,3-dihidro-isoindol-2-ilo	meta	1 CH ₂ CONHCH ₂ CN

[0204] La siguiente Tabla 3A muestra los datos analíticos, por espectro de masas de cada compuesto, para los Ejemplos 160 - 165 y según cuyo proceso sintético se sintetizó cada compuesto.

5

Tabla 3A

10

15

Nº de ej.	Fórmula molecular	Pico Masa	Ruta sintética
160	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	M+H 369	F
161	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	M+H 343	F
162	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	M+H 369	F
163	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	M+H 343	F
164	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	M+H 357	F
165	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	M+H 354	F

20

Los compuestos preparados de acuerdo con una alternativa al Esquema F. (**Esquema Alt-F**), siguiendo los métodos sintéticos del Esquema F conocidos para un experto en la técnica en el que el 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo ha sido sustituido por 2-benzofurilo son los siguientes:

Ejemplo 166 2-(2-Senzofuran-2-ilo-fenilmetanosulfonilo)-1-piperazina-1-ilo-etanona

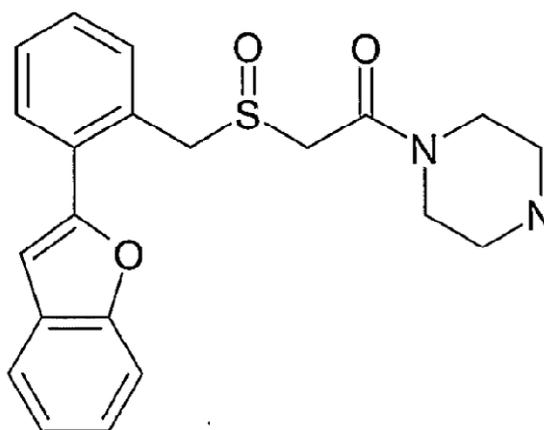
25

[0205]

30

35

40



45

Síntesis del compuesto **E1** (orto-benzofur-2-ilo; NR¹²R¹³ = piperazino).

Compuesto **O1** (orto-benzofur-2-ilo;).

50

[0206] A una mezcla de 2-(benzofuran-2-ilo)ácido benzoico (22,5 g, 94,5 mmol) (*J. Het. Chem.* 1990, 605) en THF seco (200 mL), se añadió gota a gota 100 mL de solución 1,0 M BH₃-THF a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se inactivó por salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró para dar 21 g de compuesto **O1** como un sólido beige. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (1H, s), 4,75 (2H, d), 5,39 (1H, t), 7,3 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,64 (3H, m), 7,84 (1H, d).

55

Compuesto **F1** (orto- benzofur-2-ilo).

60

[0207] A una mezcla de tiourea (2,8 g, 36,8 mmol) y HBr al 48% (17 mL, 158 mmol) a 70°C se añadió el compuesto **O1** (Ar = benzofur-2-ilo; orto)(6,7 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, después se enfrió y se decantó dos veces con agua para dar un sólido aceitoso marrón. A una mezcla de este intermedio en 25 mL de 32% NaOH a 70°C se añadió una solución de cloroacetato de sodio (4 g, 34,3 mmol) en 20 mL de agua. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió y a continuación se decantó. El residuo oleoso se disolvió en 100ml CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con ac 4N HCl y agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó para dar 5,8 g de compuesto **F1**, (Ar = benzofur-2-ilo; orto), como un sólido de color parduzco. Este ácido se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (~60% de pureza por HPLC).

65

Compuesto **M1** (orto-benzofur-2-ilo; NR¹²R¹³ = 1-(4-terc-butoxicarbonilo)-piperazinilo).

[0208] A una mezcla de compuesto bruto **F1** (5,8 g, ~11,7 mmol), 1-(4-terc-butoxicarbonilo)piperazina (2,9 g, 15,6 mmol), HOBt (2,3 g, 17 mmol) en 200 mL de CH₂Cl₂ se añadió EDCI (3,9 g, 19,8 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo durante 5 h, después se lavó sucesivamente con 1N HCl, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó para dar un sólido de color marrón. La cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo, 1/1) proporcionó 3,9 g de compuesto **M1** como una goma de color marrón. ¹H-RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1,5 (9H, s), 3,25 (2H, s), 3,3 (6H, m), 4,15 (2H, s), 7,0 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,5 (2H, m), 7,6 (1H, d), 7,75 (1H, dd).

Síntesis del Ejemplo 166 (NR¹²R¹³ = piperazinilo)

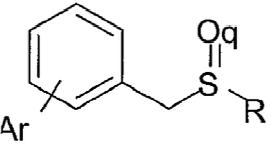
[0209] A una solución de compuesto **M1** anterior (2,75 g, 5,9 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ se añadió ácido trifluoroacético (10 mL) a TA. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se evaporó hasta sequedad; el residuo se disolvió en 50 mL de CH₂Cl₂ y se neutralizó con 1 N NaOH, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó para dar un aceite de color marrón.

[0210] A una solución del aceite anterior en ácido acético (40 mL), se añadió 30% de H₂O₂ (1-1 mL). La oxidación se mantuvo a TA durante 2 h, después se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 15/1, saturado por 28% de NH₄OH) para proporcionar 1,9 g del compuesto del título **Ejemplo 166** como un sólido amarillento.

¹H-RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 2,79 (4H, m), 3,36 (2H, m), 3,5 (2H, m), 3,63 (1H, d), 3,76 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,75 (1H, d), 7,03 (1H, s), 7,28 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,53 (2H, d), 7,59 (1H, d), 7,76 (1H, dd).

[0211] Los siguientes Ejemplos 166- 167 en la Tabla 4 se prepararon utilizando materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

Tabla 4

				
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	q	R
166	2-benzofurilo	orto	1	CH ₂ CO-1-piperazinilo
167	2-benzofurilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo

[0212] La siguiente tabla 4A muestra los datos analíticos, por espectro de masas de cada compuesto, por Ejemplo 166- 167 y según cuyo proceso sintético cada compuesto se sintetizó.

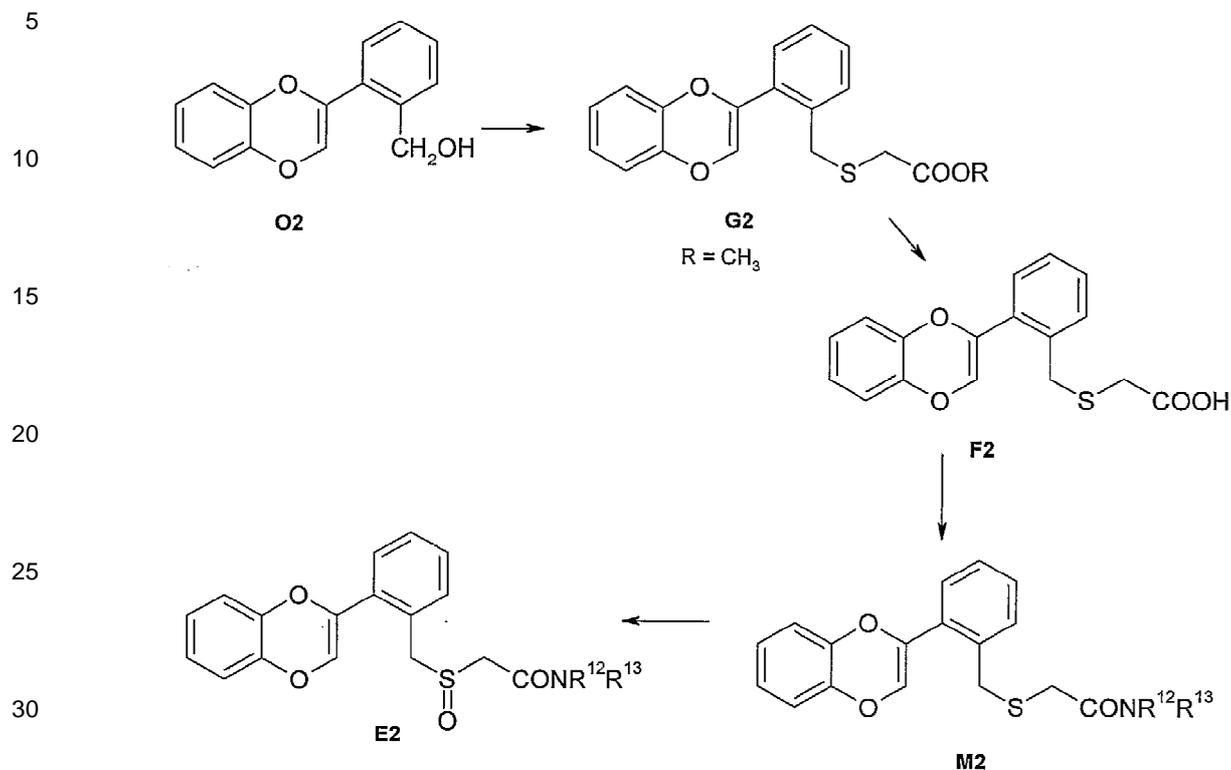
Tabla 4A

Nº de ej.	MF	SRA	Método sintético
166	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	M+H = 383	Alt-F
167	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	M+H = 425 M + Na = 447	Alt - F

Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema G**.

[0213]

Esquema G



Ejemplo 168

1-(4-Acetil-piperazina-1-ilo)-2-(2-benzo [1,4]dioxina-2-ilo-fenilmetanosulfonilo)-etana

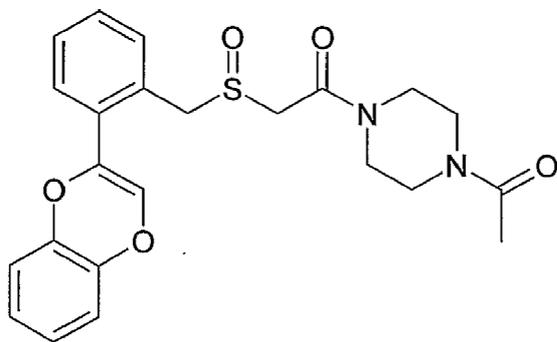
[0214]

40

45

50

55



Síntesis del compuesto **E2** (orto-2-benzo[1,4]dioxina; NR¹²R¹³ = -(4-acetilo)-piperazino).

Compuesto **F2** (orto-2-benzo[1,4]dioxina)

60

[0215] A una solución enfriada por hielo/agua de **G2** (1,5 g, 4,57 mmol) en MeOH (9 mL) se añadió una solución de KOH (85%, 0,6 g, 9,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se concentró. El residuo se repartió entre agua (60 mL) y EtOAc. La capa acuosa se acidificó con 1N HCl y se extrajo con Et₂O. Esta capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar **F2** (1,19 g, 83%).

65 ¹H-RMN (CDCl₃) d (ppm): 7,41 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,08 (s,

2H), 3,19 (s, 2H).

Compuesto **M2** (orto)

- 5 **[0216]** A una solución enfriada por hielo/agua de **F2** (Ar = 2-benzo[1,4]dioxina; orto)(1,19 g, 3,79 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se añadió acetilpiperazina (572 mg, 4,17 mmol), EDCI.HCl (857 mg, 4,17 mmol) y HOBt (591 mg, 4,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (20 mL), NaHCO₃ sat. (20 mL) y H₂O (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite (1,63 g). Cromatografía flash CH₂Cl₂:MeOH₉:7: 3-95: 5) del producto bruto formó una espuma (1,30g g, 81%).
- 10 ¹H-RMN (CDCl₃) d (ppm): 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,37-3,63 (m, 8H), 3,31 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

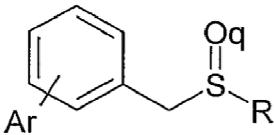
Síntesis del Ejemplo 168

- 15 **[0217]** A una solución enfriada por hielo/agua de **M2** (1,26, 2,97 mmol) en ácido acético (3,2 mL) se añadió gota a gota H₂O₂ (0,32 mL, 3,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h, después se diluyó con CH₂Cl₂ (70 mL), y se lavó cuidadosamente con NaHCO₃ acuosa saturada (2 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar una espuma blanca (1,12 g). Cromatografía Flash CH₂Cl₂:MeOH₉:5: 5) del producto bruto formó una espuma (0,92 g, 71%).
- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) d (ppm): 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,14/6,13 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,41-3,71 (m, 10H), 2,10/2,09 (s, 3H).

- 25 **[0218]** Los siguientes Ejemplos 168-170 en la Tabla 5 se prepararon usando los materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

Tabla 5

30



35

Nº de ej.	Ar	Posición Ar	q	R
168	2-benzo[1,4]dioxina	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazino
169	2-benzo[1,4]dioxina	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazino
170	2-benzo[1,4]dioxina	orto	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂

40

[0219] La siguiente Tabla 5A muestra los datos analíticos, por espectro de masas de cada compuesto, para Ejemplos 168- 170 y según cuyo proceso sintético cada compuesto se sintetizó.

Tabla 5A

45

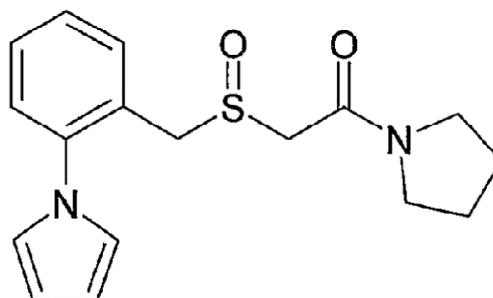
Nº de ej.	MF	SRA	Método sintético
168	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	M+H = 441 M + Na = 463	G
169	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	M+H = 413 M + Na = 435	G
170	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄ S	M+H = 372 M + Na = 394	G

50

55 **[0220]** Los compuestos preparados de acuerdo con una alternativa al Esquema G. (**Esquema Alt-G**), siguiendo los métodos de síntesis del Esquema G conocidos por un experto en la técnica en el que 2-benzo[1,4]dioxina ha sido sustituido por pirrol-1-ilo de la siguiente manera:

60 **[0221]** Los siguientes Ejemplos 171- 176 de la Tabla 6 se prepararon usando los materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

65



Síntesis del compuesto E3 en el que (Ar = pirrol-1-ilo; orto; NR¹²R¹³ = N-pirrolidinilo).

Compuesto **PRE2** (Ar = pirrol-1-ilo; orto).

[0225] A una solución agitada de 2-amino éster etílico del ácido benzoico (20 g; 121 mmol) en ácido acético (35 mL) se añadió 2,5-dimetoxitetrahydrofuran (19 g; 174 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a reflujo. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (cloruro de metileno) para dar el compuesto 2-pirrol-1-ilo-ácido benzoico éster etílico del ácido como un aceite amarillo. R_f = 0,63 (cloruro de metileno); (22,2 g; 103 mmol; 85%)

Compuesto **03** (Ar = pirrol-1-ilo; orto).

[0226] A una solución agitada de 2-pirrol-1-ilo-ácido benzoico éster etílico del ácido (22,2 g; 103 mmo) en tolueno (140 mL) se calentó a 35°C se añadió suavemente sodio bis(2-etoximetoxi) hidruro de aluminio en tolueno (70% en peso; 32 mL; 115 mmol) mientras que la temperatura se mantuvo bajo 45°C. Después de una hora de agitación a 45°C, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó cuidadosamente con la adición lenta de una solución de 4N HCl y agua (75 mL). La capa orgánica resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (75 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto **03** (Ar = pirrol-1-ilo; orto) como un aceite amarillento. R_f = 0,56 (97: 3 de cloruro de metileno/metanol); (16,8 g; 97 mmol; 94%).

Compuesto **G3** (Ar = pirrol-1-ilo; orto; R = Me)

[0227] A una solución de compuesto **03** (Ar = Pirrol-1-ilo; orto) (14,7 g;; 85 mmol) y trietilamina en cloruro de metileno (150 mL) se añadió con cuidado cloruro de metanosulfonilo (7,35 mL (184 mmol 26 mL); 95 mmol) mientras que la temperatura se mantenía por debajo de 8°C. Después de una hora de agitación a 5°C, metiltioglicolato (6 mL; 67 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Agua (150 mL) se añadió, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó por dos cromatografías sucesivas de columna (ciclohexano/acetato de etilo 9/1; R_f = 0,61) y (cloruro de metileno; R_f = 0,54) para proporcionar el compuesto **G3** (Ar = pirrol-1-ilo; orto; R = Me) como un aceite. R_f = 0,54 (cloruro de metileno); (6,7 g; 26 mmol; 31%).

Compuesto **M3** (Ar = pirrol-1-ilo; orto; NR¹²R¹³ = N-pirrolidinilo)

[0228] A una solución agitada del compuesto **G3** (Ar = pirrol-1-ilo; orto; R = Me)(1 g; 3,8 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se añadió pirrolidina (0,45 mL; 5,4 mmol) y una solución 2M de hidruro de aluminio trimetilo en tolueno (2,7 mL; 5,4 mmol). Después de dos días de agitación a temperatura ambiente, cloruro de metileno (50 mL) se añadió a la mezcla seguido de una solución 1N HCl (gota a gota; 35 mL). Se recogió la capa orgánica y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna biotage (cloruro de metileno/metanol 98/2) para dar el compuesto **M3** (Ar = pirrol-1-ilo; orto; NR¹²R¹³ = N-pirrolidinilo). R_f = 0,25 (98: 2 cloruro de metileno/metanol) (0,96 g; 3,2 mmol; 84%).

Compuesto Ejemplo **177**

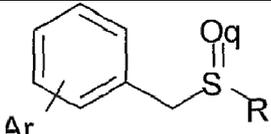
[0229] A una solución agitada de compuesto **M3** (Ar = pirrol-1-ilo; orto; NR¹²R¹³ = N-pirrolidinilo)(0,96 g; 3,2 mmol) en ácido acético (7 mL) se añadió un 30% en solución en peso de peróxido de hidrógeno (0,39 mL; 3,4 mmol). Después de una hora de agitación, el disolvente se eliminó a vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna Biotage (cloruro de metileno/metanol 97/3) para dar un aceite que se trituró en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo 177**, como un polvo. (0,66 g; 2 mmol; 63%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7,55 (d ancho, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (d ancho, 1H), 6,95 (ancho s, 2H), 6,25 (ancho s, 2H),

4,05 (q, 2H), 3,8 (q, 2H), 3,45 (ancho t, 2H), 3,25 (ancho t, 2H), 1,8 (m, 4H)

[0230] Los siguientes Ejemplos 177- 183 en la Tabla 7 fueron preparado utilizando materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

Tabla 7

			
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	q R
177	Pirrol-1-ilo	orto	1 CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
178	Pirrol-1-ilo	orto	1 CH ₂ CONMe ₂
179	Pirrol-1-ilo	orto	1 CH ₂ CONHCHMe ₂
180	Pirrol-1-ilo	orto	1 CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
181	Pirrol-1-ilo	meta	1 CH ₂ CONHCH ₂ CN
182	Pirrol-1-ilo	meta	1 CH ₂ CONHCHMe ₂
183	Pynol-1-ilo	meta	1 CH ₂ CONMe ₂

[0231] La siguiente Tabla 7A muestra los datos analíticos, por espectro de masas de cada compuesto, por ejemplo 177- 183 y según cuyo proceso sintético cada compuesto se sintetizó.

Tabla 7A

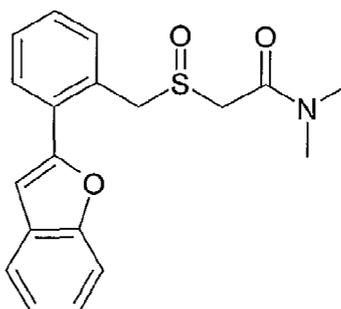
Nº de ej.	Fórmula molecular	Pico	Masa	Ruta sintética
177	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	M+H	317	h
178	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	M+H	291	h
179	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	M+H	305	h
180	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	M+H	374	h
181	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	M+H	302	h
182	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	M+H	305	h
183	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	M+H	291	h

Los compuestos preparados de acuerdo con una alternativa al Esquema H (**Esquema Alt-H**) siguiendo los métodos de síntesis del Esquema H conocidos por un experto en la técnica en el que pirrol-1-ilo ha sido sustituido por 2-benzofurilo son los siguientes:

Ejemplo 184

2-(2-benzofuran-2-ilo-fenilmetanosulfonilo)-N,N-dimetilo-acetamida

[0232]



Síntesis del compuesto **E3** en el que (Ar = benzofuran-2-ilo; orto; NR¹²R¹³ = N(CH₃)₂).

Compuesto **03** (Ar = benzofuran-2-ilo; orto)

[0233] A una mezcla de 2-(benzofuran-2-ilo)ácido benzoico (22,5 g, 94,5 mmol) (*J. Het. Chem.* De caída 1990, 605) en THF seco (200 mL), se añadió gota a gota 100 mL de una solución 1,0 M BH_3 de THF a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se inactivó por salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se concentró para dar 21 g del compuesto O, (2-(benzofuran-2-ilo)-fenilo)-metanol, como un sólido beige.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,36 (1H, s), 4,75 (2H, d), 5,39 (1H, t), 7,3 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,64 (3H, m), 7,84 (1H, d).

10 Compuesto **G3** (Ar = benzofuran-2-ilo; orto; R = etilo)

[0234] A una mezcla de compuesto **O3**, (2-(benzofuran-2-ilo)-fenilo)-metanol, (5,2 g, 23,2 mmol), tioglicolato de etilo (2,8 g, 23,3 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2 , ZnI_2 se añadió (7,5 g, 23,5 mmol) a temperatura ambiente; a continuación, la reacción se mantuvo a TA durante 24 h. Se añadió agua y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida tres veces (ciclohexano/acetato de etilo 5/1) para dar 2,66 g del compuesto **G3** un aceite amarillento.

Compuesto **M3** (Ar = benzofuran-2-ilo; orto; $\text{NR}^{12}\text{R}^{13} = \text{N}(\text{CH}_3)_2$).

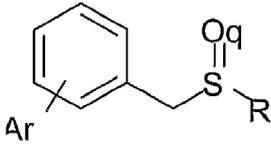
20 **[0235]** A una mezcla del compuesto **G3** (1,7 g, 5,2 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,6 g, 7,36 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2 se añadió una solución 2M de trimetaluminio en tolueno (3,7 mL, 7,4 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 18 h, después se inactivó con agua, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 40/1) para proporcionar 0,89 g de compuesto **M3** como un aceite.

25 Síntesis del Ejemplo **184**

[0236] A una solución de compuesto **M3** (0,89 g, 2,7 mmol) en 10 mL de ácido acético, se añadieron 0,4 mL de 30% H_2O_2 . La oxidación se mantuvo a TA durante 4 h, después se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20/1), seguido por cristalización en etanol para dar 0,8 g del compuesto del título, **Ejemplo 184**, como un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CHCl_3) δ 2,8 (3H, s), 2,9 (1H, s), 3,7 (2H, q), 4,6 (2H, q), 7,05 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,4 (2H, m), 7,55 (2H, m), 7,65 (1H, d), 7,8 (1H, dd).

[0237] Los siguientes ejemplos de 184 185 en la Tabla 8 se prepararon usando los materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

Tabla 8

				
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	q	R
184	2-benzofurilo	orto	1	$\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
185	2-benzofurilo	orto	1	$\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$

[0238] La siguiente Tabla 8A muestra los datos analíticos, por espectro de masas de cada compuesto, por ejemplo de 184 185 y según cuyo proceso sintético se sintetizó cada compuesto.

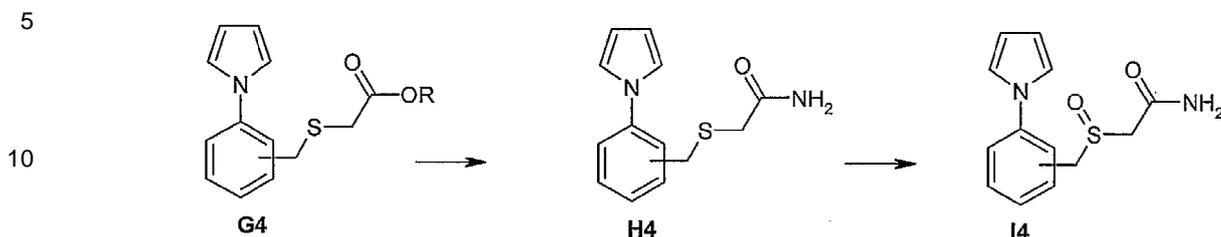
Tabla 8A

Nº de ej.	MF	SRA	Método sintético
184	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \text{ S}$	$\text{M}+\text{H} = 342$	H
185	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \text{ S}$	$\text{M}+\text{H} = 356$ $\text{M}+\text{Na} = 378$	H

Compuestos preparados de acuerdo con el **Esquema I**.

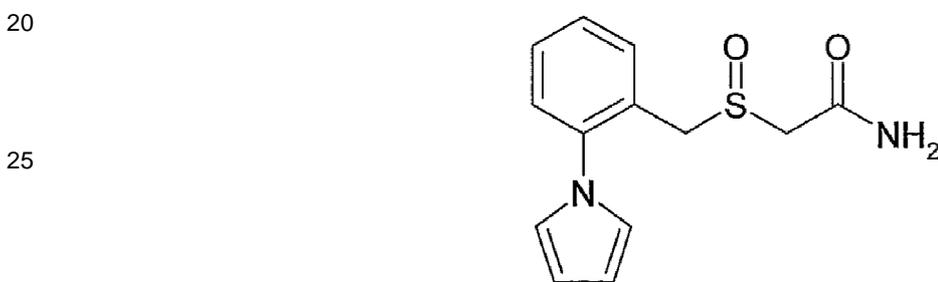
[0239]

Esquema I



Ejemplo 186 2-(2-pirrol-1-ilo-fenilmetanosulfonilo)-acetamida

[0240]



Síntesis del compuesto **I4** en el que pirrol-1-ilo es orto.

Compuesto **H4** (orto-pirrol-1-ilo)

35

[0241] A una solución agitada del compuesto **G4** (Ar = pirrol-1-ilo; orto; R = Me)(0,8 g; 3,1 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió 28% de NH_4OH (30 mL). La mezcla de reacción se agitó durante dos días y después se evaporó el metanol. Acetato de etilo (100 mL) se introdujo en la mezcla resultante, la capa orgánica se lavó con agua (2x50 mL) y se secó a vacío. La trituración del residuo resultante con Et_2O , filtración y secado bajo vacío generan compuesto **H4** (Ar = Pirrol-1-ilo; orto) como un polvo blanquecino. $R_f = 0,32$ (95: 5 cloruro de metileno/metanol); (0,47 g; 1,9 mmol; 61%)

Síntesis del Ejemplo 186

45

[0242] A una solución enfriada del compuesto **H4** (Ar = pirrol-1-ilo; orto)(0,47 g; 1,9 mmol) en metanol (15 mL) se añadió una solución acuosa (6 mL) de NaIO_4 (0,41 g; 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación, el metanol se eliminó a vacío. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica se lavó con agua (2x50 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La trituración del residuo resultante con Et_2O frío, filtración y secado bajo vacío dio el compuesto de título Ejemplo 186 (Ar = pirrol-1-ilo; orto) como un polvo blanquecino. (0,32 g; 1,2 mmol; 63%)

50

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 7,70 (ancho s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,3 (ancho s, 2H) 7,0 (ancho s, 2H), 6,25 (ancho s, 2H), 4,1 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,45 (d, 1H)

[0243] Los siguientes ejemplos 186- 188 en la Tabla 9 se prepararon usando materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

55

60

65

Tabla 9

Nº de ej.	Ar	Posición Ar	q	R
186	Pirrol-1-ilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
187	Pirrol-1-ilo	meta	1	CH ₂ CONH ₂
188	Pirrol-1-ilo	paraca	1	CH ₂ CONH ₂

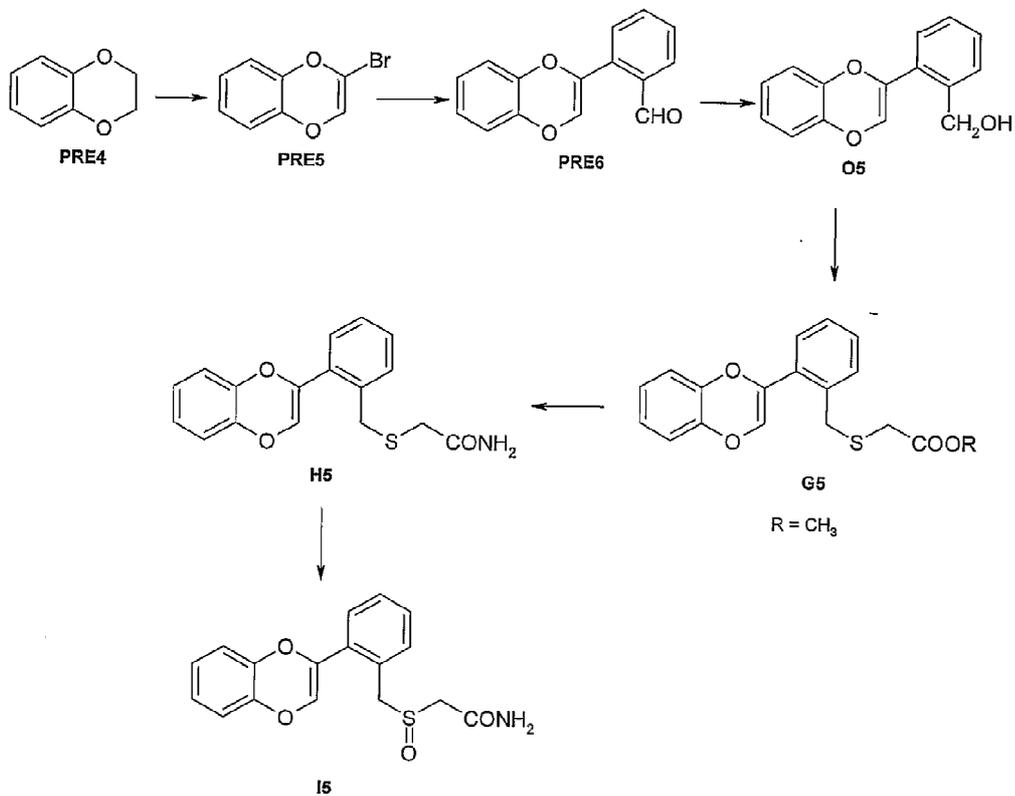
[0244] La siguiente Tabla 9A muestra los datos analíticos, por espectro de masas de cada compuesto, por ejemplo 186- 188 y según cuyo proceso sintético se sintetizó cada compuesto.

Tabla 9A

Nº de ej.	Fórmula molecular	Pico	Masa	Ruta sintética
186	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	M+H	263	I
187	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	M+Na	285	I
188	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	M+Na	285	I

[0245] Los compuestos preparados de acuerdo por una alternativa al Esquema I (**Esquema Alt-I**) siguiendo los métodos de síntesis del Esquema I conocidos para un experto en la técnica en el que pinol-1-ilo ha sido reemplazado por 1,4-benzodioxano son de la siguiente manera:

Esquema Alt-I



Ejemplo 190

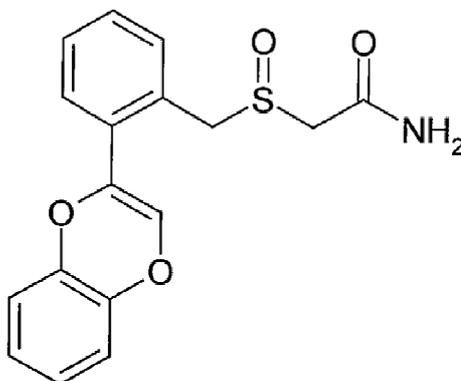
2-(2-benzo[1,4]dioxina-2-ilo-fenilmetanosulfinilo)-acetamida

5 [0246]

10

15

20

25 Síntesis del compuesto **I5**.Síntesis de **PRE5**

[0247] A una solución de 1,4-benzodioxano (24,0 g, 176,2 mmol) en CCl_4 (240 mL) se añadió NBS (75,2 g, 422,9 mmol) y AIBN (80 mg, 0,5 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 4 h utilizando una lámpara de 60 W y después se enfrió. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se solubiliza en Et_2O (300 mL) y se añadió gota a gota durante 20 min a una suspensión enfriada de tBuOK (30,0 g, 264,3 mmol) en Et_2O (300 mL). Se continuó agitando durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. Después, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía flash (éter de petróleo: EtOAc 9: 1) del producto bruto proporcionó un aceite incoloro (21,0 g, 56%).

35

Síntesis de **PRE6**

[0248] A una solución desgasificada de 2-bromo-1,4-benzodioxano (9,86 g, 46,3 mmol) en tolueno (500 mL) se añadió Pd [P (Ph) $_3$] $_4$ (5,3 g, 4,6 mmol), una solución desgasificada de 2-ácido formilborónico (10,3 g, 69,5 mmol) en EtOH (50 mL), después una solución acuosa 2 M desgasificada de Na_2CO_3 (50 mL, 92,6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h bajo N_2 y después se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (200 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía flash (éter de petróleo: EtOAc 97: 3 a 92: 8) del producto bruto proporcionó un sólido amarillo (10,41 g, 94%). pf = 70°C.

40

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) d (ppm): 10,42 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,11 (s, 1H).

45

Compuesto **O5** (Ar = 2-benzo[1,4]dioxina; orto)

[0249] A una suspensión enfriada por hielo de **PRE6** (7,0 g, 29,4 mmol) en MeOH (70 mL) se añadió en porciones NaBH_4 (0,73 g, 19,1 mmol). Se continuó la agitación durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (30 mL) y MeOH se evaporó. El residuo acuoso se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El compuesto bruto (7,0 g, 99%) se usó directamente para la siguiente etapa.

50

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) d (ppm): 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,36 (ancho s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 2,17 (t, 1H).

55

Compuesto **G5** (Ar = 2-benzo[1,4]dioxina; orto; R = metilo)

[0250] A una solución de compuesto **O5** (7,0, 29,1 mmol) y Et_3N (4,7 mL, 33,5 mmol) en THF (110 mL) a 0°C bajo N_2 se añadió gota a gota MsCl (2,6 mL, 33,5 mmol). Después de 1 h de agitación, Et_3N adicional (0,2 mL) y MsCl (0,11 mL) se añadieron. La agitación por debajo de 10°C se continuó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se solubiliza en MeOH (50 mL) y se añadió a una solución de hielo de tioglicolato de metilo (3,2 mL, 35,0 mmol) y tBuOK (4,0 g, 35,0 mmol) en MeOH (100 mL) enfriado. La mezcla de reacción era MeOH diluida (100 mL), se agitó durante 1 h, después se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (200 mL) y NH_4Cl saturada acuosa (200 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía flash (éter de petróleo: EtOAc 96: 4-9: 1) del producto bruto proporcionó un aceite incoloro (8,03 g, 84%).

60

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) d (ppm): 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,05 (s,

65

2H), 3,67 (s, 3H), 3,18 (s, 2H).

Compuesto **H5** (Ar = 2-benzo[1,4]dioxina; orto): **Ejemplo 189**

5 **[0251]** Se añadió amoníaco acuoso (8 mL) a una solución de **G5** (1,16 g, 3,53 mmol) en metanol (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h y se concentró. El residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía flash (CH₂Cl₂. MeOH 98: 2 a 95: 5) del producto bruto produjo un sólido blanco (716 mg). Este producto se solubilizó en EtOAc y se lavó con 10% de NaOH para eliminar trazas de derivado de ácido (4%). Sólido blanco de amida **H5**. pf 82-83°C.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) d (ppm): 7,34 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,67 (ancho s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,79 (Brod s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,17 (s, 2H).

Síntesis del Ejemplo 190: (Ar = 2-benzo[1,4]dioxina; orto).

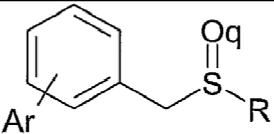
15 **[0252]** A una solución enfriada por hielo/agua de 189 (594 mg, 1,90 mmol) en ácido acético (2,2 mL) se añadió gota a gota H₂O₂ (0,2 mL, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3,5 h, después se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó cuidadosamente con NaHCO₃ acuosa saturada (2 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un sólido blanco, **Ejemplo 190**, (511 mg, 82%) que se trituró en EtOH. pf = 130-131°C.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) d (ppm): 7,34-7,43 (m, 4H), 7,08 (ancho s, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,75 (ancho s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,66 (d, 1H), 3,29 (d, 1H).

[0253] Los siguientes Ejemplos 189 a 190 en la Tabla 10 se prepararon usando los materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

25

Tabla 10

			
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	q R
189	2-benzo[1,4]dioxina	orto	0 CH ₂ CONH ₂
190	2-benzo[1,4]dioxina	orto	1 CH ₂ CONH ₂

40 **[0254]** La siguiente Tabla 10A demuestra los datos analíticos, por espectro de masas de cada compuesto, para los Ejemplos 189 - 190 y según cuyo proceso sintético se sintetizó cada compuesto.

Tabla 10A

Nº de ej.	MF	SRA	Método sintético
189	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S	M+H = 314 M+Na = 336	I
190	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ S	M+H = 330 M+Na = 352	I

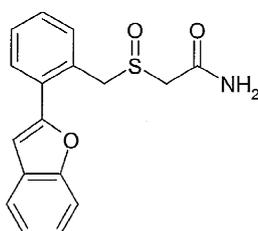
50 **[0255]** Los compuestos preparados de acuerdo con una alternativa al Esquema I (**Esquema Alt-II**) siguiendo los métodos de síntesis del Esquema I conocidos por un experto en la técnica en el que pirrol-1-ilo ha sido sustituido por 2-benzofurilo son los siguientes:

Ejemplo 191 2-(2-benzofuran-2-ilo-fenilmetanosulfonilo)-acetamida

55

[0256]

60



65

Síntesis del compuesto I en el que Ar es 2-benzofurilo.

Compuesto H (Ar = 2-benzofurilo, orto)

- 5 [0257] El Compuesto G (Ar = 2-benzofurilo, orto; R = etilo) (2,66 g, 8,16 mmol) se agitó en una mezcla de 50 mL de etanol y 50 mL de 28% de NH_4OH de 18 h para dar una suspensión que se filtró, el producto en bruto se purificó por cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30/1) para proporcionar 1,3 g del compuesto H como un sólido blanco.

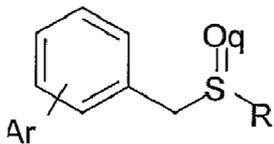
Síntesis de Ejemplo 191 ((Ar = 2-benzofurilo, orto)

- 10 [0258] A una solución del compuesto H (1,3 g, 4,3 mmol) en 20 mL de ácido acético, se añadió 30% de H_2O_2 (0,5 mL). La oxidación se mantuvo a TA durante 4 h, después se evaporó, el residuo se recrystalizó en etanol (20 mL) para dar 1,17 g de 191 como un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,7 (2H, q), 4,34 (1H, d), 4,69 (1H, d), 7,33 (4H, m), 7,5 (3H, m), 7,67 (2H, dd), 7,75 (1H, s), 7,86 (1H, d).

- 15 [0259] El siguiente ejemplo 191 en la Tabla 11 se preparó de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

Tabla 11

20

				
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	Q	R
191	2-benzofurilo	orto	1	CH_2CONH_2

25

30

- [0260] La siguiente Tabla 11A demuestra los datos analíticos, por espectro de masas del compuesto, por ejemplo 191 y según el cual proceso sintético se sintetizó el compuesto.

Tabla 11A

35

Nº de ej.	MF	MS	Método sintético
191	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$	$\text{M}+\text{Na} = 336$	Alt-II

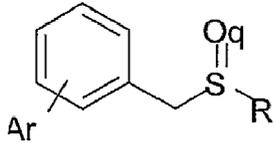
40

- [0261] Los siguientes Ejemplos 192 a 193 en la Tabla 12 se prepararon usando los materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos en este documento.

45

Tabla 12

50

				
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	Q	R
192	1,3-dihidro-isoindol-2-ilo	orto	1	CH_2CONH_2
193	1,3-dihidro-isoindol-2-ilo	meta	1	CH_2CONH_2

55

- 60 [0262] La siguiente Tabla 12A demuestra los datos analíticos, por espectro de masas de cada compuesto, para los Ejemplos 192 - 193 y según cuyo proceso sintético se sintetizó cada compuesto.

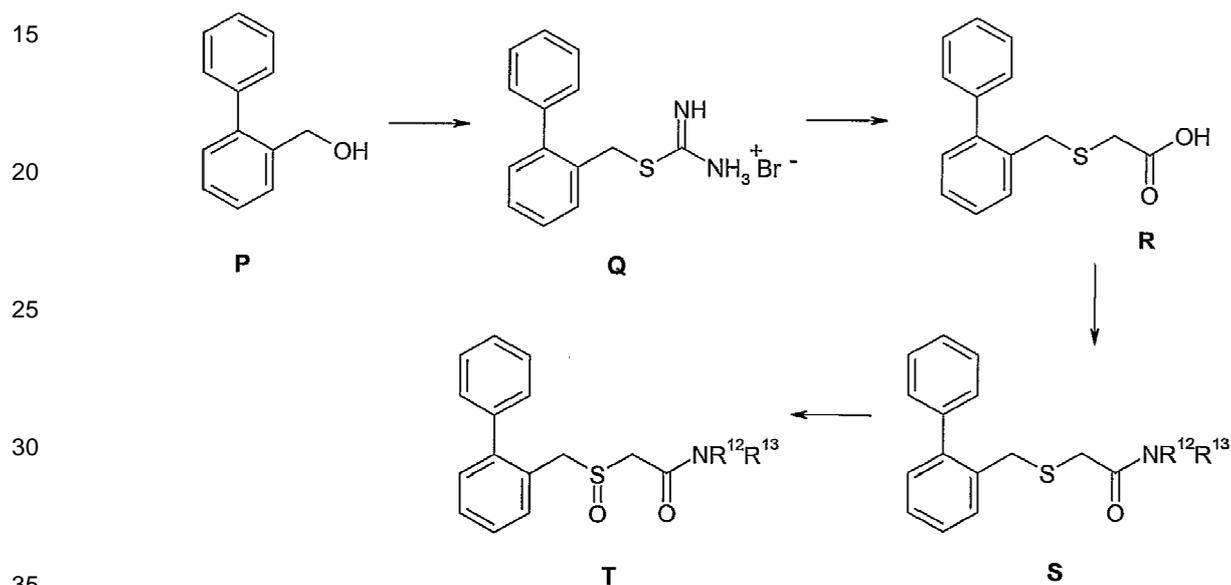
65

Tabla 12A

Nº de ej.	Fórmula molecular	Pico	Masa	Ruta sintética
192	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	M+H	315	J
193	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	M+H	315	J

[0263] La siguiente general **Esquema K** representa la síntesis de diversos compuestos derivados de orto-bifenilo como se describe en **la Tabla 1**. Los miembros de la meta y para-familias también se sintetizaron siguiendo métodos sintéticos similares a partir de materiales de partida apropiados.

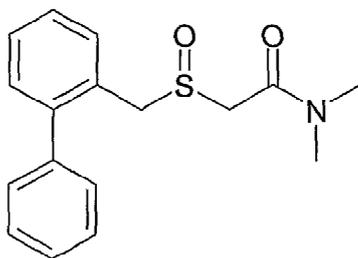
Esquema K



Ejemplo 194

2-(Bifenilo-2-ilmetanosulfonilo)-N,N-dimetilo-acetamida

[0264]



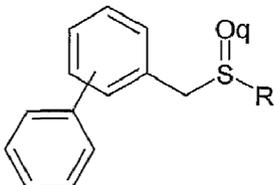
Compuesto **R**, (bifenilo-2-ilmetilsulfonilo)-ácido acético.

[0265] A una mezcla de tiourea (6 g, 78 mmol) en 48% HBr (55 mL) a 60°C se añadió compuesto **P** (10 g, 54 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 0,5 h, se enfrió y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y éter, y se secó *a vacío* para dar 14,8 g del compuesto **Q** (sólido blanco) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Por lo tanto, a una mezcla de compuesto **Q** (7,4 g, 23 mmol) y 1% ac. NaOH (18 mL) a 70°C se añadió una solución de ácido cloroacético (2,4 g, 25 mmol) en 2% ac. NaOH (2,5 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 0,5 h, se enfrió, se diluyó con agua con hielo, se acidificó (pH~2) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró para producir 5,6 g de compuesto **R** (goma) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Compuesto **S**, 2-(Bifenilo-2-ilmetilsulfonilo)-N,N-dimetilo-acetamida.

- 5 **[0266]** A una solución enfriada (0°C) de compuesto **R** (2 g, 8 mmoles) en anhid.DMF (10 mL) se añadió *N*-metilmorfolina (2 mL, 18 mmol) seguido de 2-(1H benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 3,2 g, 10 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h, se trató con hidrócloruro de dimetilamina (0,815 g, 10 mmol), y se agitó durante la noche a la temperatura ambiente. Al día siguiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (1 x 50 mL), 2% ac. ácido cítrico. (2 x 50 mL), 2% ac. NaHCO₃ (2 x 50 mL), agua (1 x 50 mL), y salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 1,5 g de compuesto **S** (NR¹²R¹³ = NMe₂) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
- 10 **Compuesto T:** Síntesis del Ejemplo 194; 2-(bifenilo-2-ilmetanosulfínilo)-*N,N*-dimetilo-acetamida.
- [0267]** Una mezcla de compuesto **S** (NR¹²R¹³ = NMe₂, 1,5 g, 5,3 mmol), 50% ac. H₂O₂ (0,410 mL) y gl. ácido acético (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se concentró a alto vacío y se trituró con éter para dar el compuesto del título, Ejemplo 194 (NR¹²R¹³ = NMe₂, 865 mg) como un sólido blanco; ¹H-RMN DMSO-d₆ δ 7,60-7,24 (m, 9H), 4,13 (q, 2H), 3,85 (q, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).
- 15 **[0268]** Los siguientes Ejemplos 194 a 222 en la Tabla 13 se prepararon usando los materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con TH procesos sintéticos que se describen de acuerdo con el Esquema K.

Tabla 13

					
Nº de ej.	Isómero de bifenilo	Q	R	MS M+H	MP°C
194	orto	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	302	goma
195	orto	1	CH ₂ CONH ₂	274	140-145
196	orto	1	CH ₂ CONHCH ₃	288	118
197	orto	1	CH ₂ CON (C ₂ H ₅) ₂	330	102
198	orto	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ OH	318	117-120
199	orto	1	CH ₂ CONHCH ₂ -(3-piridilo)	365	56-59
200	orto	1	CH ₂ CONH (ciclobutilo)	328	chicle
201	orto	1	CH ₂ CONH-(ciclopentilo)	342	chicle
202	orto	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo	328	chicle
203	orto	1	CH ₂ CO-N-(2-carboxamida)-pirrolidinilo	371	chicle
204	orto	1	CH ₂ CO-N-morfolinilo	344	162
205	orto	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo	343	80
206	orto	1	CH ₂ CO-N-1-(4-t-butilcarboxilato)-piperazinilo	443	58-62
207	orto	1	CH ₂ CO NHCH ₂ CN	313	139
208	orto	1	CH ₂ CO NHCH ₂ CF ₃	356	137
209	orto	1	CH ₂ CO-N-azetidino	314	chicle
210	orto	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	316	chicle
211	para	1	CH ₂ CO NH ₂	274	144
212	para	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo	328	139-141
213	para	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	302	75
214	para	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -morfolinilo	344	146-147
215	para	1	CH ₂ CO- <i>N</i> -piperidinilo	342	96-100
216	para	1	CH ₂ CONH (CH ₂) ₂ -(2-piridilo)	379	182
217	para	1	CH ₂ CONHCH ₂ -(3-piridilo)	365	193
218	para	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	316	193
219	meta	1	CH ₂ CONH ₂	274	182
220	meta	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	302	87
221	meta	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo	328	goma
222	meta	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	316	129-130

[0269] El siguiente **Esquema L** representa la síntesis de diversos compuestos derivados de orto-bifenilo como se describe en **la Tabla 14**, que se puede obtener a través de la intermediación de compuesto **SS**. Los miembros de las familias de meta y para también se sintetizaron siguiendo métodos sintéticos similares a partir de materiales de partida apropiados.

5

Esquema L

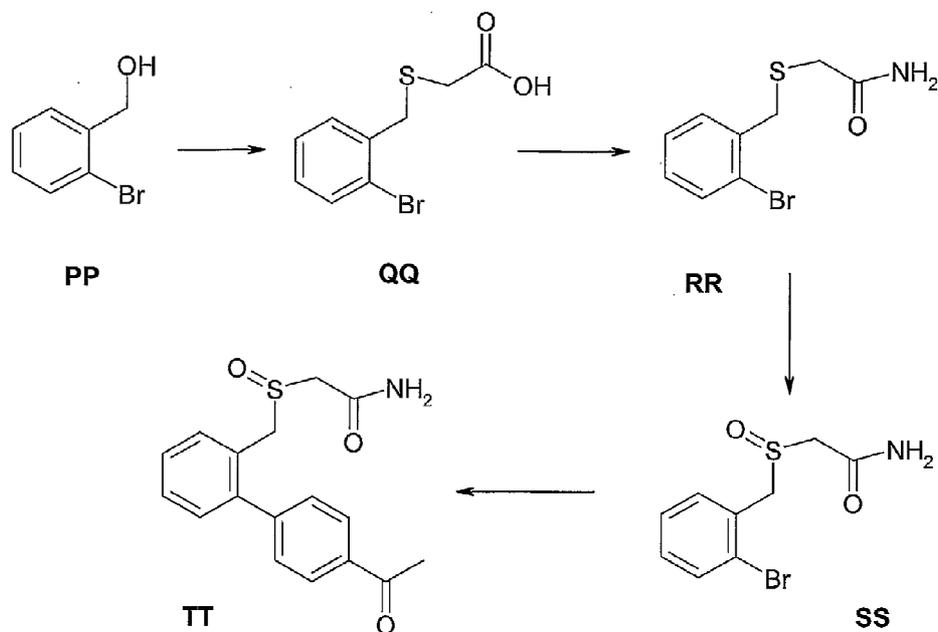
10

15

20

25

30

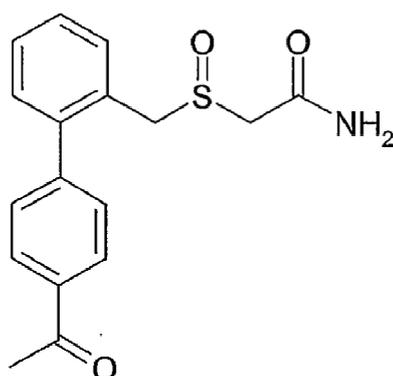
**Ejemplo 223 2-(4'-Acetilo-bifenilo-2-ilmetanosulfonilo)-acetamida**

35 [0270]

40

45

50

55 Compuesto **QQ**:

[0271] A una solución de tiourea (21 g, 0,28 mol) en 48% HBr (102 mL) se añadió compuesto **PP**, (2-bromo-fenilo)-metanol (35 g, 0,187 mol) seguido de agua (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y éter, sucesivamente y se secó bajo vacío para generar 39 g de la sal de tiouronio intermedio correspondiente; ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 9,30 (b, 2H), 9,10 (b, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,50 (s, 2H). El material anterior entonces se combinó con material de otro lote y se usa en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Por lo tanto, a una mezcla de sal de tiouronio (62 g) en NaOH₁₀N (106 mL, 1,06 mol) y agua (50 mL) a 70°C se añadió ácido cloroacético (26,3 g, 0,27 mol) en agua (50 mL). La reacción se calentó entonces a 110°C, se mantuvo así durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL), y se lavó con éter (50 mL). A continuación, se acidificó la capa acuosa básica (pH~2) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró para dar 50 g de compuesto **QQ** que se usó directamente en

65

la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; $^1\text{H-RMN}$ (DMS O_d_6): δ 12,60 (b, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,20 (s, 2H).

Compuesto **RR**:

5 **[0272]** A una solución de compuesto **QQ** (50 g, 0,192 mol) en benceno (250 mL) a 80°C se añadió cloruro de tionilo (56 mL, 0,766 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó durante otra hora, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró hasta un aceite. Se disolvió en cloruro de metileno (200 mL), se enfrió (en baño de hielo) y se trató gota a gota con hidróxido de amonio (50 mL). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 mL).
10 La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO_4), y se concentró para dar un residuo que en trituración con éter generó 35,88 g de compuesto **RR**; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 7,60 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,00 (s, 2H).

15 Compuesto **SS**:

[0273] A una solución de compuesto **RR** (25,88 g, 0,099 mol) en ácido acético glacial (100 mL) a temperatura ambiente se añadió peróxido de hidrógeno al 50% (7,46 mL, 0,129 mol). La reacción se agitó durante 2 h, se concentró y se trituró con éter para producir 26,6 g del compuesto **SS** que sirvió como el elemento clave para los
20 compuestos descritos en la Tabla 14; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 7,70 (m, 2H), 7,50-7,20 (m, 4H), 4,50 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,50 (d, 1H).

Síntesis del compuesto **TT**; Ejemplo 223.

25 **[0274]** Una mezcla del compuesto **SS** (2 g, 0,00725 mol), 4-ácido acetilfenilborónico (2,38 g, 0,0145 mol), tetraquis (trifenilfosfina)paladio(0) (0,837 g, 0,00725 mol), solución ac. de carbonato sódico (2 M, 7,3 mL, 0,00145 mol), etanol (10 mL) y tolueno (10 mL) se calentó a 80°C durante 1 h. Después se enfrió la mezcla de reacción, se concentró y se repartió entre cloruro de metileno (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía flash (sílice, disolvente de elución: metanol: cloruro de metileno :: 3: 97) para dar 1,66 g del compuesto del título
30 **Ejemplo 223**; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 8,00 (d, 2H), 7,75-7,25 (m, 8H), 4,50-3,50 (m, 4H), 2,60 (s, 3H).

[0275] Los compuestos de orto-bifenilo sustituidos, Ejemplos 223-352, de la Tabla 14 se prepararon por métodos conocidos para un experto en la técnica siguiendo los métodos generales del Esquema K utilizando el compuesto intermedio **SS**. Otros miembros también se prepararon de una manera que utiliza el compuesto **SS** y un componente de acoplamiento apropiado.
35

Tabla 14

Nº de ej.	Q	Sustitución de resto de bifenilo	n	R	MS M+H	MP $^\circ\text{C}$
223	1	4 'COCH ₃	1	H	316	155-160
224	1	4 'F	1	H	292	150
225	1	4 'CH ₃	1	H	288	132
226	1	2'CH ₃	1	H	288	146
227	1	3', 5'-difluoro	1	H	310	160
228	1	3', 5'-dimetilo	1	H	302	138-140
229	1	3'-F	1	H	292	134-135
230	1	2'F	1	H	292	140-142
231	1	2'OEt	1	H	318	116-119
232	1	3'-F, 4'-Ph	1	H	368	167-173
233	1	2'OMe, 5'-F	1	H	322	154
234	1	4'OMe	1	H	304	151-154

(continuación)

Nº de ej.	Q	Sustitución de resto de bifenilo	n	R	MS M+H	MP°C
235	1	4 'OPh	1	H	366	30-40
236	1	3'-CN	1	H	299	146-152
237	1	3'CONH ₂	1	H	317	185-187
238	1	3', 5'-Dicloro	1	H	342	32-54
239	1	3'-CF ₃	1	H	342	107-114
240	1	3'-SCH ₃	1	H	320	goma
241	1	3'-some	1	H	336	goma
242	1	3'-OCF ₃	1	H	358	94-95
243	1	3'-CONMe ₂	1	H	345	32-40
244	1	4 'OCF ₃	1	H	358	161-164
245	1	4 'CF ₃	1	H	342	189-190
246	1	4'-SCH ₃	1	H	320	160-172
247	1	4 'SOCH ₃	1	H	336	169-173
248	1	2'-Cl	1	H	308	146-149
249	1	3'-Cl	1	H	308	142-144
250	1	4'-Cl	1	H	308	151-154
251	1	2'OMe	1	H	304	129-131
252	1	3'-OMe	1	H	304	127-129
253	1	3', 4'-dimetoxi	1	H	334	173-177
254	1	3', 4'-metilendioxi	1	H	318	129-132
255	1	3', 4'-etilendioxi	1	H	332	162-168
256	1	3', 4'-propilendioxi	1	H	346	140-143
257	1	2', 6'-dimetoxi	1	H	334	146-149
258	1	2', 5'-dimetoxi	1	H	334	164-165
259	1	3'-NO ₂	1	H	319	163-166
260	1	2'OH	1	H	290	213-216
261	1	3'-OH	1	H	290	157-162
262	1	4 'OH	1	H	290	170-173
263	1	4'-CN	1	H	299	171-174
264	1	3'-Me	1	H	288	102-118
265	1	2'OCF ₃	1	H	358	151-156
266	1	3'-Me, 4'-F	1	H	306	153-156
267	1	2'y las PYMES	1	H	320	31-41
268	1	3-Cl, 4'-F	1	H	326	162
269	1	2'OMe, 5'-Cl	1	H	338	167
270	1	2'-SOMe	1	H	336	28-54
271	1	4,5-(OMe) ₂	1	H	334	145-147
272	1	4 'Br	1	H	353	163-175
273	1	2'OMe, 4'-Cl	1	H	338	174-177
274	1	2'Me, 4'-Cl	1	H	322	28-48
275	1	2'-Cl, 4'-Cl	1	H	342	43-53
276	1	2'CF ₃	1	H	342	172-175
277	1	2'F, 4'-Br	1	H	371	215
278	2	4'-Cl	1	H	324	226-230
279	1	4 'CHMe ₂	1	H	316	173-175
280	1	4 'CMe ₃	1	H	330	211-213
281	2	4 'Me	1	H	304	222-225
282	2	4 'F	1	H	308	179-181
283	1	4'-Cl	1	(CH ₂) ₂ OH	352	164-168
284	1	3'-Br	1	H	353	42-56
285	1	2'Br	1	H	353	164-166
286	1	4'-Cl	1	NHR se sustituye por grupo N- pirrolidinilo	362	39-56
287	1	4 'NMe ₂	1	H	317	157-160
288	1	4'-CH = CH ₂	1	H	300	162-165

Nº de ej.	Q	Sustitución de bifenilo Resto	n	R	MS M+H	MP°C
289	1	4'-Cl	1	NHR se sustituye por grupo 4-acetilpiperazinilo	419	77-91
290	1	4'SO ₂ Me	1	H	352	199-203
291	1	3', 4'-Cl ₂	1	H	342	168-170
292	1	4'Et	1	H	302	137-139
293	1	4'CH ₂ OMe	1	H	318	111-115
294	1	4'-CO-N-(4-oxo) piperidinilo	1	H	399	61-83
295	1	4'NHSO ₂ Me	1	H	367	47-74
296	1	4'CONMe ₂	1	H	345	64-73
297	1	4'-CO-N-morfolinilo	1	H	387	51-77
298	1	4'-ciclohexilo	1	H	356	169-171
299	1	3', 4'-F ₂	1	H	310	39-41
300	1	3', 4', 5'-OMe ₃	1	H	364	46-61
301	1	4'-N-morfolinilo	1	H	359	203-204
302	1	4'-Cl	2	H	322	132-135
303	1	3'-NMe ₂	1	H	317	48-62
304	1	4'CH ₂ CHMe ₂	1	H	330	155-158
305	1	5-F, 4'-Cl	1	H	326	164-165
306	1	3'-F, 4'-Cl	1	H	326	44-56
307	1	5-F, 4'-Me	1	H	306	161
308	1	5-F, 4'-F	1	H	310	155
309	1	5-F, 4'-NMe ₂	1	H	335	164
310	1	3'-OMe, 4'-Cl	1	H	338	57-64
311	1	3', 4'-F ₂ , 5'-OMe	1	H	340	175-178
312	1	3'-CF ₃ , 4'-Cl	1	H	376	179-182
313	1	4'OCH ₂ CHMe ₂	1	H	332	148
314	1	4'COOMe	1	H	332	153-155
315	1	4'CH ₂ OH	1	H	304	130-132
316	1	4'COOtBu	1	H	374	61-73
317	1	3', 4'-Me ₂	1	H	302	39-55
318	1	3'-CF ₃ , 4'-F	1	H	360	134-138
319	1	3'-F, 4'-me	1	H	306	39-53
320	1	3'-Cl, 4'-me	1	H	322	40-60
321	1	3'-Me, 4'-Cl	1	H	322	35-58
322	1	4,5-O-CH ₂ -O, 4'-Cl	1	H	352	222
323	1	4,5-OMe ₂ , 4'-Cl	1	H	368	172
324	1	4,5-O-CH ₂ -O, 4'-F	1	H	336	189-191
325	1	5-F, 3', 4'-F ₂	1	H	328	145-146
326	1	4,5-O-CH ₂ -O, 4'-Me	1	H	332	192-194
327	1	4, 5-O-CH ₂ -O, 3', 4'-F ₂	1	H	354	187-189
328	1	4,5-OMe ₂ , 4'-F	1	H	352	180-182
329	1	4,5-OMe ₂ , 4'-Me	1	H	348	137-139
330	1	4,5-OMe ₂ , 3', 4'-F ₂	1	H	370	195-197
331	1	3'-Me, 4'-OMe	1	H	317	177-180
332	1	5-Cl, 4'-Cl	1	H	342	193-196
333	1	3', 5'-Me ₂ , 4'-Cl	1	H	336	41-67
334	1	5-Cl, 4'-F	1	H	326	157-162
335	1	3'-CF ₃ , 4'-Me	1	H	356	40-53
336	1	3'-NO ₂ , 4'-Cl	1	H	353	185-188
337	1	4-F, 4'-Cl	1	H	326	159-161
338	1	5-Cl, 3', 4'-F ₂	1	H	344	149-153
339	2	5-F, 4'-Cl	1	H	342	239-240
340	1	4'F	2	H	306	114-118

(continuación)

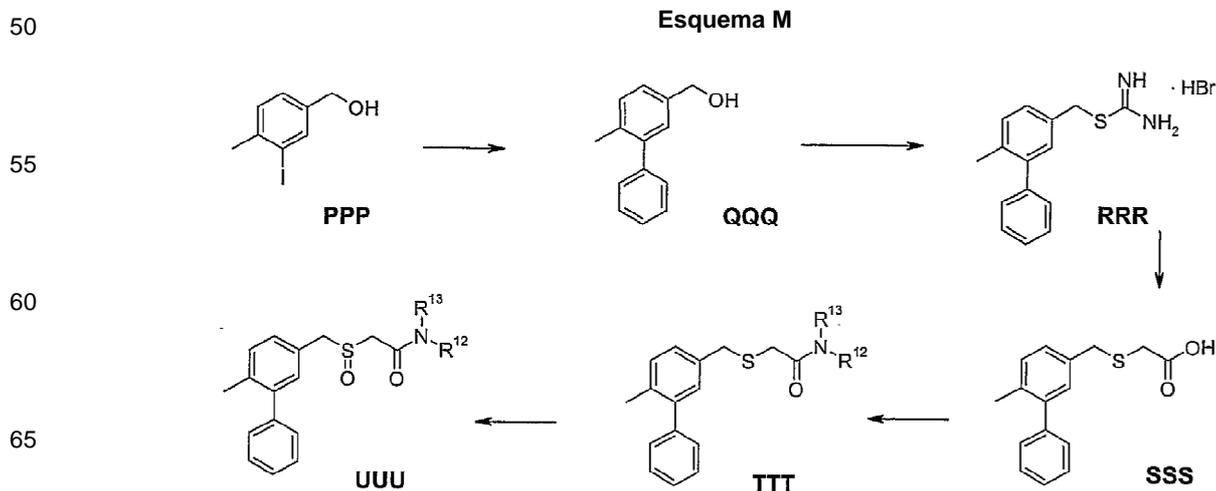
Nº de ej.	Q	Sustitución de resto de bifenilo	n	R	MS M+H	MP°C
341	1	4-F, 4'-F	1	H	310	135-137
342	1	4-F, 4'-me	1	H	306	154-157
343	1	4-F, 3', 4'-F ₂	1	H	328	136-139
344	2	3', 4'-F	1	H	326	172-180
345	1	5-Cl, 4'-me	1	H	322	145-147
346	1	4-OMe, 4'-Cl	1	H	338	131-154
347	1	6-Me, 4'-Cl	1	H	322	167-173
348	1	6-Me, 3', 4'-Cl ₂	1	H	357	50-122
349	1	4-OMe, 3', 4'-Cl ₂	1	H	373	173-176
350	1	4-Cl, 4'-Cl	1	H	342	196-198
351	1	4-F, 3', 4'-Cl ₂	1	H	360	157-176
352	1	6-Me, 3'-F, 4'-Cl	1	H	340	163

[0276] Los compuestos de orto-heteroarilo-fenilo o orto-carbocíclico-fenilo sustituidos, Ejemplos 353- 359, de la Tabla 14A se prepararon por métodos conocidos por un experto en la técnica siguiendo los métodos generales del Esquema K utilizando el compuesto intermedio **SS**. Otros miembros también se prepararon de una manera similar que utiliza el compuesto **SS** y un componente de acoplamiento apropiado.

14A Tabla.

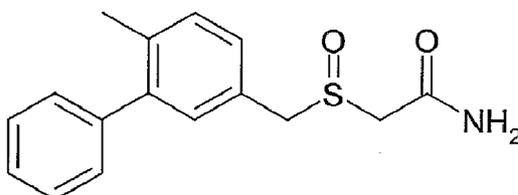
Nº de ej.	Q	Ar	n	R	MS M+H	MP°C
353	1	ciclohexen-1-ilo	1	H	278	146-149
354	1	ciclopenten-1-ilo	1	H	264	135-136
355	1	ciclohepten-1-ilo	1	H	292	136-137
356	1	naft-2-ilo	1	H	324	130-133
357	1	fenoxatiina-4-ilo	1	H	396	83-84
358	1	quinolina-3-ilo	1	H	325	173
359	1	3,5-dimetilo-isoxazol-4-ilo	1	H	293	40-45

[0277] El siguiente **Esquema M** representa la síntesis del Ejemplo 360 como se describe en la **Tabla 15**, que se puede obtener a través de la intermediación de compuesto **PPP**. Otros compuestos derivados de meta bifenilo también se prepararon de una manera similar utilizando materiales de partida apropiados y componentes de acoplamiento adecuados.



Ejemplo 360**2-(6-Metilo-bifenilo-3-ilmetanosulfonilo)-acetamida**5 **[0278]**

10



15

Compuesto **QQQ**: (6-metilo-bifenilo-3-ilo)-metanol.

20

[0279] A una mezcla de compuesto **PPP**, (3-yodo-4-metilo-fenilo)-metanol, (4 g, 16,12 mmol) y ácido fenilborónico (2,06 g, 16,89 mmol) en 1-propanol (30 mL) se añadió paladio sucesivamente (II) acetato (0,01276 g, 0,05 mmol), trifetilfosfina (0,042 g, 0,161 mmol), solución ac. de carbonato sódico (2 M, 11,44 mL, 22,88 mmol), y agua (6 mL). La mezcla se calentó a 100°C hasta completarse la reacción (TLC), se enfrió, se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con 2% bicarbonato de sodio ac. (2 x 25 mL), salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 2,82 g de (6-metilo-bifenilo-3-ilo)-metanol, compuesto **QQQ**, que se tomó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; R_t: 10,95 min.

25

Compuesto **RRR**: 2-(6-metilo-bifenilo-3-ilmetilo)-isotiourea.

30

[0280] A una solución de tiourea (1,57 g, 20,62 mmol) en 48% HBr en H₂O (15 mL, 133,67 mmol) a 60°C se añadió compuesto **QQQ** (2,82 g, 14,22 mmol). La reacción se calentó entonces a 95°C durante 0,5 h, se enfrió, y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter, sucesivamente, y se secó bajo vacío a 2,05 g generado de 2-(6-metilo-bifenilo-3-ilmetilo)-isotiourea, compuesto **RRR**, que se tomó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; R_t: 9,30 min.

35

Compuesto **SSS**

40

[0281] A una mezcla de compuesto **RRR** (2,04 g, 6,08 mmol) en 50% ac. NaOH (1,28 mL, 24,32 mmol) y agua (3,52 mL) a 70°C se le añadió ácido cloroacético (0,632 g, 6,69 mmol) en 50% de NaOH (0,024 mL, 0,45 mmol) y agua (0,627 mL). La reacción se calentó entonces a 100°C durante 0,5 h, se enfrió, se inactivó con agua helada, se acidificó (pH~2) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 x 50 mL), salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró para dar 0,89 g del compuesto **SSS**; R_t: 13,06 min.

45

Compuesto **TTT** (en la que NR¹²R¹³ = NH₂).

45

[0282] Una solución del compuesto de **SSS** (0,89 g, 3,28 mmol), 2-(1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetra-metiluronio (TBTU, 1,158 g, 3,608 mmol), y NMM (0,829 mL, 8,2 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, se trató con HOBT. NH₃ complejo (0,748 g, 4,92 mmol) y se agitó durante 2,5 h adicional. Después se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con agua (2 x 50 mL), 2% ácido cítrico ac. (2 x 50 mL), 2% bicarbonato de sodio ac. (2 x 50 mL), agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró para dar 0,35 g del compuesto **TTT** que se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional; R_t: 11,23 min.

50

Síntesis de **Ejemplo 360** (Compuesto **UUU** en el que NR¹²R¹³ = NH₂).

55

[0283] A una solución de compuesto **TTT** (0,34 g, 1,29 mmol) en ácido acético gl. (1,06 mL) a temperatura ambiente se añadió 50% de peróxido de hidrógeno (0,085 mL, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, se concentró y se trituró con éter para dar 0,154 g de **Ejemplo 360**: ¹H-RMN (DM SO-d₆), δ 7,67-7,16 (m, 10H), 4,29-3,98 (dd, 2H), 3,64-3,41 (dd, 2H), 2,24 (s, 3H).

60

[0284] Los compuestos de meta-bifenilo sustituidos, Ejemplos 360 - 399, de la Tabla 15 se prepararon por métodos conocidos para un experto en la técnica siguiendo los métodos generales de Esquema M. Los ejemplos de la Tabla 15 se prepararon de una manera similar utilizando reactivos apropiados.

65

Tabla 15

Nº de ej.	Q	Sustitución	MS M+H	MP°C		
						5
					10	
					15	
360	1	6-Me	288	153		
361	1	2-Me	288	214		
362	1	4-OMe	304	184-186		
363	1	2'-Cl	308	116-119	20	
364	1	3'-Cl	308	152-155		
365	1	4'-Cl	308	188-190		
366	1	3', 4' -(OMe) ₂	334	131-134		
367	1	2'Me, 4'-Cl	322	146-148	25	
368	1	2'OMe, 4'-Cl	338	115-118		
369	1	2'-CN	299	136-139		
370	1	2'-Cl, 4'-Cl	343	126-129	30	
371	1	3'-OMe	304	128-130		
372	1	4' OMe	304	198-200		
373	1	2'OMe	304	102-104		
374	1	3'-CN	299	152-155		
375	1	4'-CN	299	169-171	35	
376	1	2'Me	288	126-127		
377	1	3'-Me	288	148-152		
378	1	4'-Me	288	200-202		
379	1	2'F	292	115-118	40	
380	1	3'-F	292	152-154		
381	1	4'F	292	180-182		
382	1	3', 4'-Cl, 2	342	139-142		
383	1	3', 4'-Me ₂	302	169-171		
384	1	4'NMe ₂	317	193-195	45	
385	1	3'-NMe ₂	317	53-60		
386	1	4'Br	353	194-198		
387	1	3'-CONH ₂	317	223-227		
388	1	4'-CO-N-Piperid-4-ona	399	69-73	50	
389	1	3', 4', 5'-OMe ₃	364	42-60		
390	1	3'-CF ₃	342	144-147		
391	1	3'-NO ₂	319	166-168		
392	1	3', 4'-F ₂	310	125-127		
393	1	3'-Cl, 4'-OMe	338	192-197	55	
394	1	4'Et	302	207-209		
395	1	4'OCF ₃	358	196		
396	1	4'OCHMe ₂	332	194		
397	1	3'-F, 4'-Cl	326	160-164	60	
398	1	3'-OMe, 4'-Cl	338	173 (desc.)		
399	1	3', 4'-F ₂ , 5'-OMe	340	144-146		

65 [0285] Los compuestos de heteroarilo-fenilo-meta u orto-carbocíclico-fenilo sustituidos, Ejemplos 400 - 401, de la Tabla 15A se prepararon por métodos conocidos por expertos en la técnica siguiendo los métodos generales del Esquema M usando reactivos apropiados.

15A Tabla

Nº de ej.	C	Ar	MS M+H	MP°C
400	1	nafta-2-ilo	324	202-204
401	1	3,5-dimetilo-isoxazol-4-ilo	293	34-43

[0286] Los compuestos de para-bifenilo sustituidos, Ejemplos 402 - 429, de la Tabla 16 se prepararon por métodos conocidos por expertos en la técnica siguiendo los métodos generales descritos en este documento.

Tabla 16

Nº de ej.	C	Sustitución	MS M+H	MP°C
402	1	3-F	292	217
403	1	2'-Cl	308	149-151
404	1	3'-Cl	308	193-196
405	1	4'OMe	304	250-254
406	1	3', 4'-metilendioxi	317	226-229
407	1	2', 6'-(OMe) ₂	334	214-216
408	1	4'-Cl	308	237-241
409	1	3', 4'-(OMe) ₂	334	194-197
410	1	3'-OMe	304	158-161
411	1	4'-CN	299	204-206
412	1	2', 5'-(OMe) ₂	334	134-136
413	1	3'-NO ₂	319	186-189
414	1	3'-Me	288	191-194
415	1	2'OMe	304	105-108
416	1	2'Me, 4'-Cl	322	132
417	1	2'OMe, 4'-Cl	338	147
418	1	2', 4'-Cl ₂	343	168
419	2	3', 4'-(OMe) ₂	350	212-214
420	1	3', 4'-Cl ₂	342	180-191
421	1	3-F, 4'-Cl	326	208
422	1	3-F, 4'-me	306	216
423	1	4'Br	353	218-224
424	1	3'-Cl, 4'-OMe	338	218-223
425	1	3', 4', 5'-(OMe) ₃	364	60-68
426	1	3', 4'-F ₂	310	192-199
427	1	3-F, 4'-F	310	215-217
428	2	3-F, 4'-F	326	232-235
429	1	3-F, 4'-Cl	310	149

[0287] El compuesto para-heteroarilo-fenilo sustituido, Ejemplo 430, de la Tabla 16A se preparó por métodos conocidos por expertos en la técnica siguiendo los métodos generales descritos en este documento.

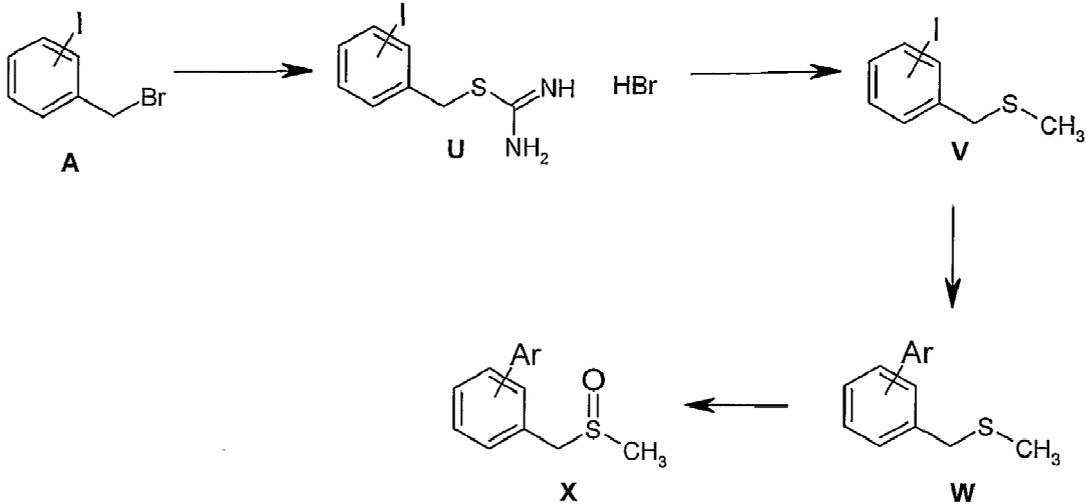
16A Tabla

Nº de ej.	C	Ar	MS M+H	MP°C
430	1	(3,5-dimetilo) isoxazol-4-ilo	293	27-52

Los compuestos preparados de acuerdo con el Esquema N.

[0288] El siguiente Esquema N corresponde a la síntesis general de los compuestos de la invención en la que R¹ es H.

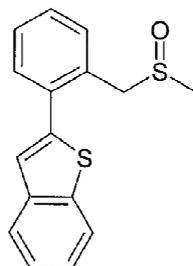
Esquema N



Ejemplo 431

2-(2-Metanosulfinilmetilo-fenilo)-benzo[b]tiofeno

[0289]



Síntesis del compuesto **X** en el que Ar = 2-benzotienilo; orto.

Compuesto **U** (orto); 2-(2-yodo-bencilo)-isotiourea.

5 **[0290]** A una solución de tiourea (3,04 g, 40 mmol) en agua (20 mL) a 60°C, se añadió el compuesto **A**, 2-yodo-bencilbromuro, (11.88g, 40 mmol) en una parte. La mezcla de reacción se calentó suavemente a reflujo durante 1/2h, se enfrió y se filtró. El residuo se lavó con agua y se secó a vacío para producir el compuesto **U** (13.53g, sólido blanco). Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. (Rendimiento = 90%).

10

Compuesto **V** (orto); 1-yodo-2-metilsulfanilmetilo-benceno.

15 **[0291]** A una mezcla de 2-(2-yodo-bencilo)-isotiourea (13.53g, 36.2mmol) de la etapa anterior y una solución de NaOH (22 mL) en agua (15 mL) se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (4,1 mL, 43,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (105°C) durante 2 h, se enfrió. El aceite resultante se extrajo en dietilóxido, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄. En concentración la solución generó un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (8,5 g, rendimiento = 89%).
¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 7,9 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7 (dd, 1H), 3,75 (s, 2H), 2 (s, 3H)

20

Compuesto **W** (Ar = 2-benzotienilo; orto).

25 **[0292]** A una suspensión de 1-yodo-2-metilsulfanilmetilo-benceno (2,64 g, 10 mmol) en tolueno (39mL) se añadió, en atmósfera de nitrógeno, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,16 g, 1 mmol), a continuación, una solución de 2-ácido benzotiofenoborónico (2,67 g, 15 mmol) en etanol (69mL) y al final gota a gota una solución de carbonato de sodio (6,36 g, 60 mmol) en agua (39mL). Se calentó entonces la mezcla de reacción a reflujo 3 h, se enfrió, se concentró a alto vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se le añadió agua (50 mL) y ácido clorhídrico (pH~2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto **W** (Ar = 2-benzotienilo; orto) (aceite de color marrón naranja). Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
 30 (Rendimiento~100%). R_f (CH₂Cl₂) = 0,95

Síntesis del Compuesto **X**: **Ejemplo 431** (Ar = 2-benzotienilo; orto)

35 **[0293]** A una solución enfriada (baño de hielo) del compuesto **W** (Ar = 2-benzotienilo; orto)(2,7 g, 10 mmol) en ácido acético glacial (10 mL) se añadió 35% de peróxido de hidrógeno acuoso (1,34 mL). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (HPLC). Después de 2 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío, el residuo se diluyó en agua (50 mL), se extrajo en acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (40 mL), NaHCO₃ acuoso, agua (2x30 mL), se secó sobre Na₂SO₄. En concentración la solución generó un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH, 6/0,4). El residuo se trituró en óxido de diisopropilo para dar el compuesto del título **Ejemplo 431** (Ar = 2-benzotienilo; orto)(0,85 g, rendimiento = 30%).
 40 ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,55-7,4 (m, 6H), 4,25 (q, 2H), 2,5 (s, 3H).

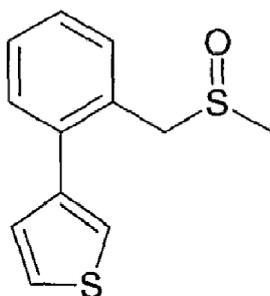
45

Ejemplo 432

3-(2-Metanosulfinilmetilo-fenilo)-tiofeno

[0294]

50



60

Síntesis del compuesto **X** en el que Ar = orto-tien-3-ilo.

65

Compuesto **W** (Ar = 3-tienilo; orto)

[0295] A una suspensión de 1-yodo-2-metilsulfanilmetilo-benceno, el compuesto **V**, (2,64 g, 10 mmol) en tolueno (39mL) se añadió, en atmósfera de nitrógeno, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,16 g, 1 mmol), a continuación, una solución de 3-ácido tioenoborónico (1,92 g, 15 mmol) en etanol (69mL) y al final gota a gota una solución de carbonato de sodio (6,36 g, 60 mmol) en agua (39mL). Se calentó entonces la mezcla de reacción a reflujo 3 h, se enfrió, se concentró a alto vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se le añadió agua (50 mL) un ácido clorhídrico d (pH~2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto **W** (Ar = 3-tienilo; orto)(aceite marrón). Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. (Rendimiento~100%). R_f (CH₂Cl₂) = 0,95

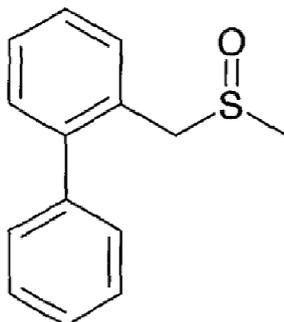
Síntesis del Compuesto **X**: **Ejemplo 432** (Ar = 3-tienilo; orto)

[0296] A una solución enfriada (baño de hielo) del compuesto **W** (Ar = 3-tienilo; orto)(2,2 g, 10 mmol) en ácido acético glacial (10 mL) se añadió 35% de peróxido de hidrógeno acuoso (1,34 mL). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (HPLC). Después de 2 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío, el residuo se diluyó en agua (50 mL), se extrajo en acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (40 mL), NaHCO₃ acuoso, agua (2x30 mL), se secó sobre Na₂SO₄. En concentración la solución generó un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH9,8/0,2). Una segunda cromatografía en columna de C₁₈ será necesaria (CH₃CN/H₂O4/6) para dar 1,1g de **Ejemplo 432** (Ar = 3-tienilo; orto)(sólido blanco, rendimiento = 46%).
¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 7,65 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 4,15 (q, 2H), 2,5 (s, 3H).

Ejemplo 435

2-Metanosulfinilmetilo-bifenilo

[0297]



Síntesis del compuesto **X** en el que Ar = orto-fenilo.

Compuesto **W** en el que Ar = orto-fenilo.

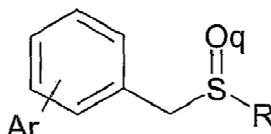
[0298] Una mezcla de bifenilo-2-ilo-metanotiol (4 g, 20 mmol) en metanol (27 mL) y metóxido de sodio en metanol (0,5 M, 40 mL) se calentó a 60°C durante 0,5 h, se enfrió, se trató con yoduro de metilo(3,7 mL, 60 mmol) y se volvió a calentar a 60°C durante 0,5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se acidificó (pH~2) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró para dar un producto bruto que se pasó a través de un lecho de sílice (disolvente: acetato de etilo) para dar 3,3 g de 2-metilsulfanilmetilo-bifenilo (aceite amarillo) que se usó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo 435; 2-Metanosulfinilmetilo-bifenilo; Compuesto **X** en el que Ar = orto-fenilo:

[0299] A partir de 2-metilsulfanilmetilo-bifenilo, 2-metanosulfinilmetilo-bifenilo se preparó siguiendo un procedimiento similar tal como se describe antes para la síntesis del compuesto **T** (NR¹²R¹³ = NMe₂) a partir del compuesto **S** (NR¹²R¹³ = NMe₂); ¹H-RMN DMSO-d₆ δ 7,52-7,26 (m, 9H), 4,01 (q, 2H), 2,40 (s, 3H).

[0300] Los siguientes Ejemplos 431 - 435 en la Tabla 17 se prepararon usando los materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con los procesos de síntesis descritos en el presente documento.

Tabla 17

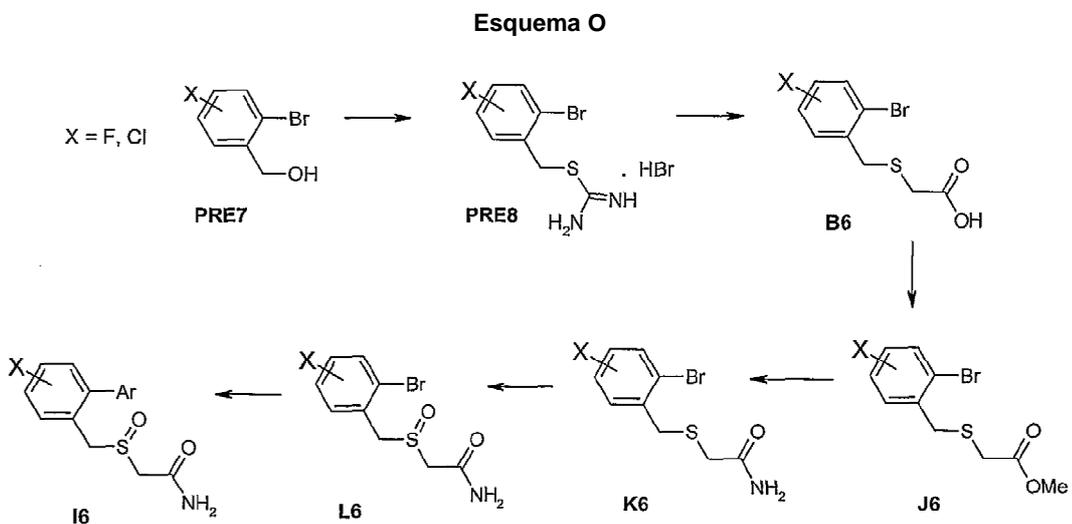
				
Nº de ej.	Ar	Posición Ar	Q	R
431	2-benzotienilo	orto	1	CH ₃
432	3-tienilo	orto	1	CH ₃
433	2-furilo	para	1	CH ₃
434	2-tienilo	para	1	CH ₃
435	fenilo	orto	1	CH ₃

[0301] La siguiente Tabla 17A demuestra los datos analíticos, por el espectro de masas de cada compuesto, para los ejemplos 431-435.

Tabla 17A

Nº de ej.	MF	SRA
431	C ₁₆ H ₁₄ OS ₂	M+H = 287 M+Na = 309
432	C ₁₂ H ₁₂ OS ₂	M+H = 237 M+Na = 259 M+K = 275 2M+Na = 495
433	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ S	M+Na = 243 2M+Na = 463
434	C ₁₂ H ₁₂ OS ₂	M+Na = 259 M+K = 275 2M+H = 473 2M+Na = 495
435	C ₁₄ H ₁₄ OS	M+H = 231

El siguiente Esquema O representa la síntesis de compuestos orto heteroarilfenilo sustituidos como se indica en la Tabla 18 que se puede obtener a través de la intermediación de compuesto L6



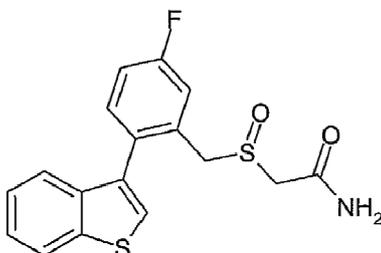
Ejemplo 437

2-(2-benzo[b]tiofen-3-ilo-fenilmetanosulfinilo)-acetamida

5 [0302]

10

15

20 Compuesto **PRE7**: (2-Bromo-5-fluoro-fenilo)-metanol

[0303] A una solución de 2-bromo-5-fluoro-benzaldehído (21.34g, 105mmole) en metanol (170 mL) se añadió a 0-5°C en porciones NaBH₄ (3,99 g, 105mmole). Al final de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. En la concentración, la solución genera un sólido blanco que se añadió con agua, se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto **PRE7** (19.23g; polvo blanco)(rendimiento = 91%).

R_f: 10.64min.30 Compuesto **PRE8**: (2-Bromo-5-fluoro-bencilo)-isotiourea

[0304] A una solución de tiourea (4,9 g, 64,6mmol) en 48% HBr (32 mL) y H₂O (5,5 mL) a 60°C se añadió compuesto **PRE7** (11g, 53,7mmol). Se calentó entonces la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h, se enfrió y se filtró. El residuo se lavó con agua y se secó al vacío para generar 17,16g de (2-bromo-5-fluoro-fenilmetilo)-isotiourea, compuesto **PRE8**, que se tomó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; R_f: 7,33min; (Rendimiento = 93%).

35 Compuesto **B6**: (2-Bromo-5-fluoro-bencilsulfanilo)-ácido acético

[0305] A una mezcla de compuesto **PRE8** (17,16g, 49,88mmol) en 50% NaOH ac. (24 mL) a 70°C se añadió lentamente una solución de cloroacetato de sodio (59,2mmol) en 15,5mL de agua. La reacción se calentó después a 100°C durante 1 h, se enfrió, se inactivó con hielo-agua y se acidificó con ácido clorhídrico (pH~2). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para generar 13,77g del compuesto **B6** (Rendimiento = 91%; polvo blanco).

R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉,5/0,5) = 0,40; R_t: 11,74min.45 Compuesto **J6**: (2-Bromo-5-fluoro-bencilsulfanilo)-ácido acético metilo éster

[0306] Una solución del compuesto **B6** (17,15g, 61,4mmol) en metanol (153mL) y ácido sulfúrico (2,1 mL) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se diluyó con éter dietílico (300 mL) y se lavó con agua (100 mL), NaHCO₃ acuosa, agua (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 17,71g de compuesto **J6** como un aceite amarillo pálido (Rendimiento = 98%).

R_f (CH₂Cl₂) = 0,8555 Compuesto **K6**: 2-(2-Bromo-5-fluoro-bencilsulfanilo)-acetamida

[0307] Una mezcla del compuesto **J6** (17,71g, 60,4mmol) en metanol (200 mL) y 28% de NH₄OH (154mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la concentración, la solución genera un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua (3x80mL) y se secó bajo vacío para dar 13,33g de compuesto **K6** (Rendimiento = 79%).

R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,45; R_t: 9.88min.

60

Compuesto **L6**: 2-(2-Bromo-5-fluoro-bencilsulfinilo)-acetamida

[0308] A una solución de compuesto **K6** (13,3 g, 47.8mmol) en ácido acético glacial (48 mL) a temperatura ambiente se añadió 35% de peróxido de hidrógeno acuoso (5 mL). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (TLC). Después de 2 h de agitación, el sulfóxido precipitado; el precipitado se filtró, se lavó con agua y óxido de diisopropilo sucesivamente, se secó bajo vacío para dar el compuesto **L6** (polvo blanco; 12,6

65

g)(rendimiento = 90%).

R_f (CH₂Cl₂/CH₃OH₉/1) = 0,5; R_t: 6.69min.

Síntesis de **Ejemplo 437** (Ar = benzotien-3-ilo)

5

[0309] A una suspensión de 2-(2-bromo-5-fluoro-bencilsulfonilo)-acetamida (compuesto **L6**) (2,32 g, 7,88 mmoles) en tolueno (10 mL) se añadió, en atmósfera de nitrógeno, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,91 g, 0,79 mmol), después una solución de 3-ácido benzotienborónico (2,8 g, 15.76mmol) en etanol (10 mL) y al menos gota a gota una solución de carbonato de sodio acuoso (2 M, 8 mL, 16 mmol). Se calentó entonces la mezcla de reacción a 80°C durante 5 h, se enfrió, se concentró, se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico (pH~2). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía flash (sílice, disolvente de elución: CH₂Cl₂/CH₃OH₉,6/0,4). El residuo se trituró en diisopropilo-óxido para dar el compuesto de título **Ejemplo 437** (1,78 g, rendimiento = 65%).

R_t: 10,75 min.

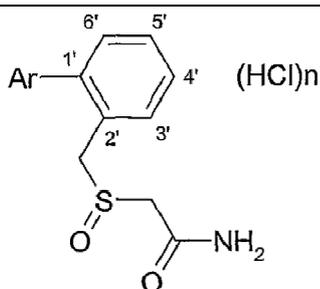
15 ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8,1 (d, 1H) 7,8 (s, 1H), 7,55 (ancho s, 1H), 7,45-7,25 (m, 6H), 7,2 (ancho s, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,45 (q, 2H).

[0310] Los siguientes Ejemplos 437-444 en la Tabla 18 se prepararon mediante el uso de materiales y/o reactivos de partida apropiados, tal como se determina por un experto en la técnica, de acuerdo con el proceso sintético descrito en este documento.

20

Tabla 18

25



30

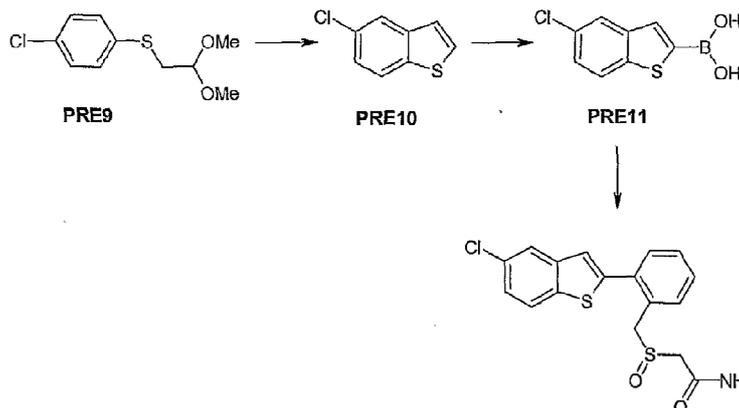
35

Nº de ej.	Ar	n	MF	MS	ESQUEMA
437	4'-fluoro-3-benzotienilo	0	C ₁₇ H ₁₄ FNO ₂ S ₂	M+Na = 370 2M+Na = 717	O
438	4'-fluoro-2-furilo	0	C ₁₃ H ₁₂ FNO ₃ S	M+Na = 304 2M+Na = 585	O
439	4'-fluoro-3-furilo	0	C ₁₃ H ₁₂ FNO ₃ S	M+Na = 304 2M+Na = 585	O
440	4'-fluoro-3-piridilo	1	C ₁₄ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S · HCl	M+Na=315	O
441	4'-fluoro-5-cloro-2-tienilo	0	C ₁₃ H ₁₁ ClFNO ₂ S ₂	M+Na = 354 2M+Na = 685	O
442	5'-cloro-3-piridilo	1	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ · HCl	M+H = 309 M+Na = 331	O
443	4'-fluoro-3-tienilo	0	C ₁₃ H ₁₂ FNO ₂ S ₂	M+Na = 320 2M+Na = 617	O
444	4'-fluoro-5-cloro-2-benzotienilo	0	C ₁₇ H ₁₄ FNO ₂ S ₂	M+Na=370 2M+Na = 717	O

50

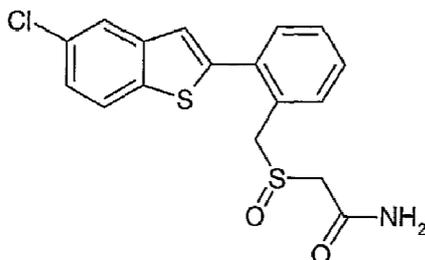
Esquema P

55



60

65

Ejemplo 445**2-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-fenilmetanosulfinilo]-acetamida****[0311]**Compuesto **PRE9**: 1-Cloro-4-(2,2-dimetoxi-etilsulfanilo)-benceno

[0312] A una solución de 4-clorobenzenotiol (5,78 g; 40 mmol) en acetona anhidra (50 ml) se añadió carbonato de potasio (5,52 g, 40 mmol) y gota a gota a temperatura ambiente 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (4,7 ml, 40 mmol). Después de 24 horas de agitación, se filtró el precipitado, se concentró el filtrado, se diluyó el residuo con agua y éter dietílico (150 ml), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (60 ml), NaOH 4N (30 ml) y agua (60 ml), se secó Na_2SO_4 y se concentró para dar 1-cloro-4-(2,2-dimetoxi-etilsulfanilo)-benceno (compuesto **PRE9**) (9,12g; aceite de color naranja) (rendimiento = 98%).
 $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,45$; $R_t: 14,84\text{min}$.

Compuesto **PRE10**: 5-Cloro-benzo[b]tiofeno

[0313] Una mezcla de ácido polifosfórico (11,2 g) en clorobenceno (290 ml) se calentó a reflujo y se añadió, en atmósfera de nitrógeno, gota a gota en una hora aproximadamente 1-cloro-4-(2,2-dimetoxi-etilsulfanilo)-benceno (compuesto **PRE9**; 9,12g, 39,2mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces durante una noche hasta que la reacción se completó, se enfrió, se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo en cloruro de metileno (200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, disolvente de elución: éter de petróleo) para dar 2,1 g de 5-cloro-benzo[b]tiofeno (aceite límpido) (Rendimiento = 32%).
 $R_f(\text{éter de petróleo}) = 0,6$; $R_t: 15,56\text{min}$.

Compuesto **PRE11**: (5-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-ácido borónico

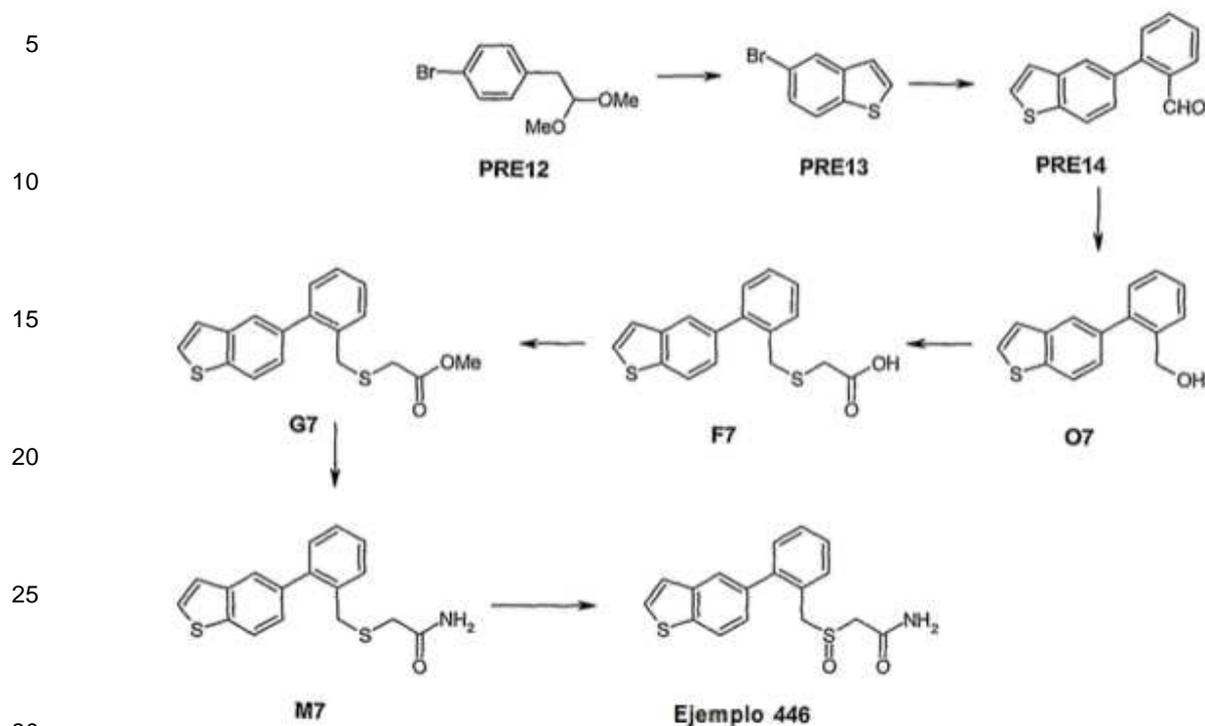
[0314] A una solución de 5-cloro-benzo[b]tiofeno (compuesto **PRE10**) (2,1 g, 12,46mmol) en THF anhidro (17 mL) se añadió gota a gota a -60°C n-BuLi 1,6 M en hexano (8,55 ml, 13,69 mmol). Después de agitarse durante 30 minutos a -60°C , se añadió gota a gota borato de triisopropilo (3,17 ml, 13,69 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se calentó lentamente a 0°C y se añadió 1N HCl (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 2,15 g de compuesto dd (polvo blanco; rendimiento = 81,5%). $R_t: 11,75\text{min}$.

Síntesis del Ejemplo 445

[0315] A una suspensión de 2-(2-yodo-fenilmetanosulfinilo)-acetamida (compuesto **L**) (1,04 g, 3,22mmol) en tolueno (13 ml) se añadió, en atmósfera de nitrógeno, tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,372 g, 0,322 mmol), a continuación, una solución de (5-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)ácido borónico (1,02 g, 4,83mmol) (compuesto **PRE11**) en etanol (23 ml) y al menos solución de carbonato de sodio acuoso gota a gota (2,04 g, 19,3mmol) en agua (13 ml). La mezcla de reacción se calentó entonces a 80°C durante 2 h, se enfrió, se concentró, se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y agua (30 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (pH ~ 2). Un sólido insoluble apareció entre las dos capas. Después de filtración, el residuo sólido se purificó por cromatografía flash (sílice, disolvente de elución: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9,3/0,7) el residuo se trituró en diisopropil-óxido para dar el compuesto del título del **Ejemplo 445** (0,65 g, rendimiento. = 55%).
 $R_t: 6,93\text{min}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm): 8,05 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (ancho s, 1H), 7,65-7,45 (m, 5H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (ancho s, 1H), 4,3 (c, 2H), 3,65 (c, 2H). Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}_2$; Espectro de masas: $M + H = 364$; $M + Na = 386$.

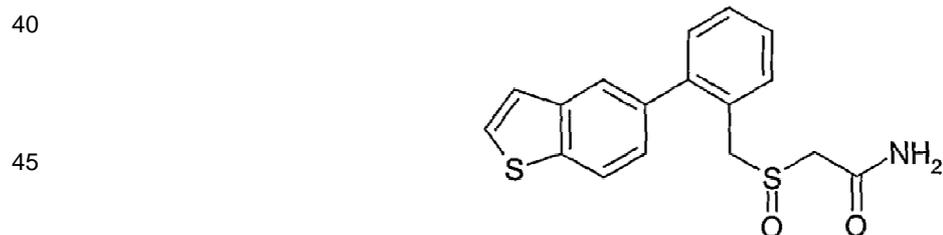
Esquema Q



Ejemplo 446

2-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-fenilmetanosulfinitilo)-acetamida

[0316]



50 Compuesto **PRE12**: 1-Bromo-4-(2,2-dimetoxi-etilsulfanilo)-benceno

[0317] A una solución de 4-bromobenzenotiol (7,56 g; 40 mmol) en acetona anhidra (50 ml) se añadió carbonato de potasio (5,52 g, 40 mmol) y gota a gota a temperatura ambiente 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (4,7 ml, 40 mmol). Después de 24 horas de agitación, se filtró el precipitado, se concentró el filtrado, se diluyó el residuo con agua y éter dietílico (150 ml), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (60 ml), NaOH 4N (30 ml) y agua (60 ml), se secó Na_2SO_4 y se concentró para dar 1-bromo-4-(2,2-dimetoxi-etilsulfanilo)-benceno (compuesto **PRE12**) (9,71g; aceite de color naranja) (rendimiento = 87%). $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,45$; $R_t: 15,17\text{min}$.

60 Compuesto **PRE13**: 5-Bromo-benzo[b]tiofeno

[0318] Una mezcla de ácido polifosfórico (10 g) en clorobenceno (260 ml) se calentó a reflujo y se añadió, en atmósfera de nitrógeno, gota a gota en una hora 1-bromo-4-(2,2-dimetoxi-etilsulfanilo)-benceno (compuesto **PRE12**; 9,71g, 35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 4 h hasta que la reacción se completó, se enfrió, se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía flash (sílice, disolvente de

elución: éter de petróleo) para dar 3,8 g de benzo 5-bromo-[b]tiofeno (sólido blanco) (Rendimiento = 51%).
R_f(éter de petróleo) = 0,6; R_t: 16,31min.

Compuesto **PRE14**: 2-benzo[b]tiofeno-5-il-benzaldehído

[0319] A una suspensión de 5-Bromo-benzo[b]tiofeno (compuesto **PRE13**) (3,68 g, 17,2 mmol) en tolueno (183mL) se añadió en atmósfera de nitrógeno, tetraquis (trifenilfosfina) paladio (1,99 g, 1,72 mmol), después una solución de 2-ácido formilfenilborónico (3,87 g, 25,8 mmol) en etanol (20 ml) y al menos gota a gota solución acuosa de carbonato sódico (3,64 g, 34,4 mmol) en agua (20 ml). Se calentó entonces la mezcla de reacción a 80°C durante 3 h, se enfrió, se concentró, se repartió entre acetato de etilo (120 ml) y agua (70 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (pH ~ 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía flash (sílice, disolvente de elución: (éter de petróleo/AcOEt) 9,2/0,8) para dar 3,31 g de compuesto **PRE14** (polvo naranja amarillo; rendimiento = 81%).
R_f: 15,74 min.

Compuesto **O7**: (2-benzo[b]tiofeno-5-il-fenilo)-metanol

[0320] A una suspensión de 2-benzo[b]tiofeno-5-il-benzaldehído (compuesto **PRE14**) (3,31 g, 13,9mmole) en metanol (30 ml) se añadió a 0-5°C en porciones NaBH₄ (0,528 g, 13,9 mmoles). Al final de la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la concentración, el residuo se diluyó con agua y éter dietílico, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3,13 g de compuesto **O7** como un aceite de color marrón naranja (rendimiento = 94%). R_f: 13,75min.

Compuesto **F7**: (2-benzo[b]tiofeno-5-il-bencilsulfanilo)-ácido acético

[0321] A una solución de tiourea (1,19 g, 15.7mmol) en 48% HBr (7.6mL) y H₂O (1.33mL) a 60°C se añadió (2-benzo[b]tiofeno-5-il-fenilo)-metanol (compuesto **O7**) (3,13 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 1 h, se enfrió y se filtró. El residuo se lavó con agua y se secó al vacío para generar 4,57 g de (2-benzo[b]tiofeno-5-il-bencilo)-isotiourea, que se tomó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; R_f: 10,66min.

[0322] A una mezcla de (2-benzo[b]tiofeno-5-il-bencilo)-isotiourea (4,57 g, 12 mmol) en 50% NaOH ac. (16 ml) a 70°C se añadió lentamente una solución de cloroacetato de sodio (14,4 mmol) en 1,5 ml de agua. La reacción se calentó después a 100°C durante 1 h, se enfrió, se inactivó con agua helada y se acidificó con ácido clorhídrico (pH ~ 2). La mezcla ácida resultante se extrajo en éter dietílico (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2,1 g de compuesto **F7** como un aceite amarillo (rendimiento = 51,4%). R_f(CH₂Cl₂/ CH₃OH 9/1) = 0,50; R_t: 14,34min.

Compuesto **G7**: (2-Benzo-[b] tiofeno-5-il-bencilsulfanilo)-ácido de acetato de metilo éster

[0323] Una solución de compuesto **F7** (2,1 g, 6,69mmol) en metanol (20 ml) y ácido sulfúrico (0,23 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se diluyó con éter dietílico (80 ml) y se lavó con agua (30 ml), NaHCO₃ acuoso, agua (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1,94 g de compuesto **G7** como un aceite amarillo pálido (Rendimiento = 88%).
R_f(CH₂Cl₂) = 0,85; R_t: 16,9min.

Compuesto **M7**: (2-benzo[b]tiofeno-5-il-bencilsulfanilo)-acetamida

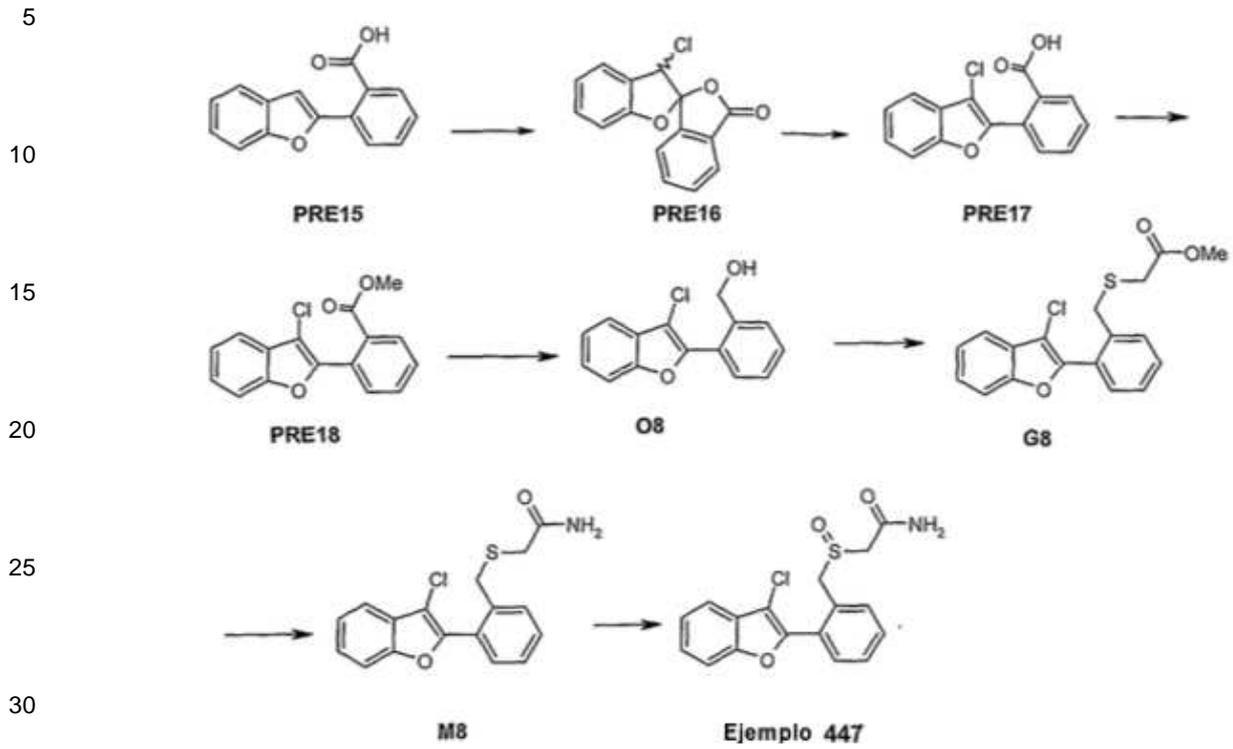
[0324] Una mezcla de compuesto **G7** (1,94 g, 5,9 mmoles) en metanol (20 ml) y 28% de NH₄OH (15 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la concentración, la solución genera un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua (3x30 ml) y se secó bajo vacío para dar 1 g del compuesto **M7** (rendimiento = 54,5%). R_f(CH₂Cl₂/ CH₃OH 9/1) = 0,45; R_t: 13,08min.

Síntesis del **Ejemplo 446**

[0325] A una solución de (2-Benzo[b]tiofeno-5-il-bencilsulfanilo)-acetamida (compuesto **M7**) (1 g, 3,22mmol) en ácido acético glacial (5 ml) a temperatura ambiente se añadió 35% de peróxido de hidrógeno acuoso (0,35 ml). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida (TLC). Después de 2h de agitación, la mezcla de reacción se concentró, el aceite resultante se diluyó con agua y acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (20 ml), NaHCO₃ acuoso, agua (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se trituró con óxido de diisopropilo para dar el compuesto del título del **Ejemplo 446** (0,94 g; polvo blanco) (rendimiento = 88%). R_f(CH₂Cl₂/ CH₃OH 9/1) = 0,5; R_t: 10.33min. ¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 8,05 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,6 (ancho s, 1H), 7,55-7,3 (m, 6H), 7,25 (ancho s, 1H), 4,15 (c, 2H), 3,5 (q, 2H).

[0326] Fórmula molecular: C₁₇H₁₅NO₂S₂; Espectro de Masas: M + Na = 352, 2M + Na = 681.

Esquema R



Ejemplo 447

2-[2-(3-Cloro-benzofuran-2-il)-fenilmetanosulfonilo]-acetamida

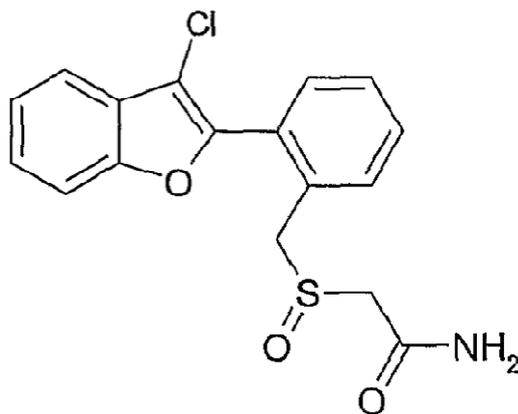
[0327]

40

45

50

55

Síntesis del compuesto **PRE16**

60 **[0328]** Una mezcla de compuesto **PRE15** (5 g, 21 mmol), N-clorosuccinimida (3,58 g, 26,8 mmol) en 100 ml de dioxano y se calentó 2ml de agua a reflujo durante 2 h, después se enfrió. Se añadió acetato de etilo (100 ml), la solución se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó para dar un sólido que se trituró en metanol para dar una suspensión. El compuesto **PRE16** (3,83 g) se obtuvo como un polvo blanco por filtración.

65 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CHCl_3) δ 5,03 (1H, s), 7,05 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,37 (1H, t), 7,5 (1H, d), 7,72 (1H, t), 7,8 (1H, t), 7,9 (1H, d), 7,97 (1H, d).

Síntesis de **compuesto PRE17**: 2-(3-cloro-benzofuran-2-il)-ácido benzoico

[0329] Una mezcla de compuesto **PRE16** (17,5 g, 64,3 mmol) y DBU (12 ml, 77,5 mmol) en 650 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 3 h, y después se enfrió. La mezcla de reacción se lavó con 2x200 ml de 4N HCl, 2x200 ml agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó para dar compuesto **PRE17** (16,2 g) como un sólido amarillento. 1H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 7,35 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,57 (1H, t), 7,62 (1H, m), 7,68 (1H, t), 7,8 (1H, d), 8,05 (1H, d).

Síntesis del compuesto **08**: [2-(3-cloro-benzofuran-2-il)-fenilo]-metanol

[0330] Una mezcla de compuesto **PRE17** (16,2 g, 59,6 mmol), EDCI (15 g, 78 mmoles), 10 ml de metanol y DMAP (1 g) en 250 ml de CH₂Cl₂ se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con 100 ml de 1N HCl, 200 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄ se evaporó para dar 16,5 g compuesto **PRE18** como un aceite que era lo suficientemente puro para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0331] A una solución de compuesto **PRE18** (16,5 g, 58 mmol) en 200 ml de THF, LAH (2,2 g, 58 mmol) se añadió en una pequeña porción en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a TA durante 2 h, y después una solución saturada de NH₄Cl se añadió lentamente para dar una suspensión que se filtró. La filtración se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ se evaporó para dar 13,1 g compuesto **08** como un sólido de color parduzco. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 7,4 (3H, m), 7,5 (2H, d), 7,67 (2H, m), 7,75 (1H, d).

Síntesis de compuesto **G8**: [2-(3-cloro-benzofuran-2-il)-bencilsulfanilo]-ácido acético metilo éster

[0332] Una solución de tiourea (11 g, 145 mmol) en 80 ml de 48% HBr acuoso se añadió al compuesto **08** (13,1 g, 50,8 mmol) para dar una solución que se calentó a 100°C durante 20 minutos para dar una suspensión. La mezcla se enfrió, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 17g de sólido parduzco.

[0333] A una mezcla del compuesto anterior en 35% de NaOH (31 ml), se añadió una solución de cloroacetato de sodio (6,2 g, 53,2 mmol) en 50 ml de agua a 80°C para dar una suspensión que se calentó a reflujo durante 1 h, se diluyó con 300 ml de agua, se acidificó a pH₂ mediante HCl concentrado para dar un sólido oleoso. La fase líquida se decantó; el sólido se disolvió en 200 ml CH₂Cl₂ se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó para dar 13,5 g del ácido sulfanilacético bruto que se esterifica directamente sin purificación adicional.

[0334] Una mezcla del ácido bruto anterior (13,5 g) en 150 ml de metanol y 5 ml H₂SO₄ concentrado se calentó a reflujo durante 1 h, y después se evaporó, el residuo se disolvió en 200 ml CH₂Cl₂, lavado por agua, se secó Na₂SO₄, se evaporaron para dar 13,8 g del compuesto **G8** como un aceite parduzco que era suficientemente puro para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del **Ejemplo 447**

[0335] Una solución de compuesto **G8** (9,1 g, 26,3 mmol) en 200 ml de 7N NH₃ / metanol se agitó a TA durante 63 h para dar una solución. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash (diclorometileno/metanol, 20/1) para dar 7,2 g de la sulfanilacetamida **M8** que se disolvió en 250 ml de ácido acético, a continuación, 5 ml de 30% H₂O₂ se añadió. La mezcla se agitó a 45°C durante 1 h, se evaporó el disolvente, y el residuo se recrystalizó en etanol para dar el compuesto de título del **Ejemplo 447** 5,4 g como un cristal blanco. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 3,2 (1H, d), 3,53 (1H, d), 4,38 (2H, dd), 5,65 (1H, bs), 6,90 (1H, bs), 7,4 (2H, M), 7,57 (4H, m), 7,64 (1H, d), 7,8 (1H, m).

[0336] Fórmula molecular: C₁₇H₁₄ClNO₃S; Espectro de Masas: M + Na = 370, 2M + Na = 717.

50 DATOS BIOLÓGICOS

Metodología: Evaluación de la Actividad Promotora de Estela en Ratas

[0337] La metodología utilizada para la evaluación de actividad de promoción estela de compuestos de ensayo se basa en la descrita por Edgar y Seidel, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 283: 757-769, 1997.

[0338] **Cirugía Animal.** Ratas Wistar adultas macho (275-320 g de Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se anestesiaron (Nembutal, 45 mg/kg, ip.) y se prepararon quirúrgicamente con implantes para el registro de EEG (encefalográfico) y EMG (electromiográfico) crónico. Los implantes de EEG se hicieron a partir de componentes comercialmente disponibles (Plastics One, Roanoke, VA). Señales de EEG se registraron de electrodos de tornillo de acero inoxidable: 2 frontal (+3,0 mm AP de bregma, ±2,0 mm ML), y 2 occipital (-4,0 mm AP de bregma, ±2,0 mm ML). Dos hilos de acero inoxidable recubiertos de Teflon fueron colocados debajo de los músculos trapeciales de la nuca para la grabación EMG. Todos los conductores de electrodo se insertaron en un pedestal de conector y el pedestal se fijó al cráneo por la aplicación de acrílico dental. Se administró antibiótico post quirúrgico y se aplicó crema antibiótica a los bordes de la herida para prevenir la infección. Pasó al menos una semana entre la cirugía y la

grabación.

[0339] Entorno de grabación. Postquirúrgicamente, las ratas se alojaron en parejas en una habitación aislada. Alimentos y agua estaban disponibles *ad libitum*, la temperatura ambiente era de 21°C, y la humedad era de 55%. Al menos 24 horas antes de la grabación, se colocaron en recipientes de Nalgene (31 x 31 x 31 cm) con una tapa de rejilla de alambre y se prohibió la entrada a la habitación durante el día de la grabación excepto para la dosificación. Los contenedores fueron colocados en un estante con dos estantes, 4 contenedores por estante. Las luces de sala fluorescentes se fijaron a un ciclo luz/oscuridad de 24 horas (encendido a las 7 de la mañana, apagado a las 7 de la tarde). Los niveles de luz dentro de los contenedores fueron 38 y 25 lux para los estantes superior e inferior, respectivamente. Ruido blanco de fondo (68db dentro de los contenedores) estaba presente en la habitación para enmascarar los sonidos ambientales.

[0340] Adquisición de datos. Las señales EEG y EMG fueron conducidas a través de cables a un conmutador (Plastics One) y después a preamplificadores (modelo 1700, A-M Systems, Carlsborg, WA). Se amplificaron las señales de EEG y EMG (10K y 1K respectivamente) y se filtraron pasando por banda 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 utilizando el software de investigación de sueño ICELUS (M. Opp, U. Texas, véase Opp, *Physiology and Behavior* 63: 67-74, 1998 e Imeri, Mancina, y Opp, *Neuroscience* 92: 745-749, 1999) que funciona bajo el software Labview 5,1 y hardware de adquisición de datos (PCI-MIO-16E-4, National Instruments, Austin, TX). El día de la dosificación, los datos se registraron durante 6 a 10 horas a partir de las 11 de la mañana.

[0341] Administración de fármacos y diseño de estudios. Los compuestos se evaluaron en grupos de 4 a 8 ratas llevadas a cabo en una o dos sesiones de ensayo separadas. Cada animal se ensayó con un compuesto o vehículo diferente durante hasta 10 semanas con al menos 7 días entre pruebas sucesivas. Un grupo vehículo se incluyó en todos los experimentos, y cada animal recibió vehículo cada 4ª prueba. Los compuestos de ensayo se suspendieron en metilcelulosa estéril al 0,25% (pH = 6,2; Upjohn Co., Kalamzozo, MI) a 30 mg/ml. Aunque se pueden administrar compuestos a dosis superiores a 100 mg/kg y se espera que sean activos según los criterios de selección del análisis de datos, a menos que se indique lo contrario, los compuestos se administraron en una dosis única de 100 mg/kg. La dosificación se llevó a cabo al mediodía, mientras que las ratas estaban predominantemente dormidas. Se extrajo cada rata de su recipiente, se le administró una inyección intraperitoneal en un volumen de 5 ml/kg y se reemplazó. La dosificación requirió aproximadamente 30 segundos por rata.

[0342] Puntuación de sueño/estela. La actividad de estela y de sueño se determinó usando un procedimiento que implicaba la puntuación manual usando el software de ICELUS, seguido por la aplicación de un programa de autopuntuación escrito en Microsoft Excel (Microsoft, Inc., Redmond, WA) El programa de ICELUS exhibe los datos EEG y EMG en bloques de 6 seg junto con las amplitudes del espectro de frecuencia EEG (FFT). El estado de excitación se puntuó como movimiento ocular despierto rápido (REM), o sueño de onda lenta o no REM de acuerdo con el análisis visual de la frecuencia de EEG y características de amplitud y la actividad EMG (Opp y Krueger, 1994; Van Gelder, *et al.*, 1991; Edgar, *et al.*, 1991, 1997; Seidel, *et al.*, 1995). Esencialmente, la actividad de vigilia consiste en actividad de EEG de relativamente baja amplitud con potencia relativamente baja en la banda de frecuencia de 0,5 - 6 Hz, acompañada de actividad EMG moderada a alta. En un estado de vigilia particular ("theta-walcing"), la potencia de EEG puede estar relativamente concentrada en el rango de 6-9 Hz (theta), pero la actividad EMG significativa está siempre presente. El sueño NREM se caracteriza por una actividad relativa de EEG de alta amplitud con una potencia relativamente mayor en la banda de baja frecuencia de 0,5 - 6 Hz, acompañada de poca o ninguna actividad de EMG. El sueño REM se caracteriza por una EEG de amplitud moderada y constante, enfocada en el rango teta (6-9 Hz), similar a la teta de vigilia, pero sin actividad EMG.

[0343] Para convertir los datos en bruto a puntuaciones de etapa de sueño/vigilia, normalmente la primera hora de actividad (antes de la dosis) se obtuvieron de forma manual en estados de sueño, vigilia, o REM. La actividad subsiguiente se evalúa utilizando un algoritmo informático que tiene en cuenta las amplitudes FFT, la actividad de la banda teta y la actividad EMG para cada período de 6 segundos. Un procedimiento iterativo se utiliza para ajustar 3 umbrales de parámetros diferentes hasta que la primera hora de datos obtenidos por el algoritmo de la computadora coincide lo más posible con los valores manuales. Estos valores de parámetro se utilizan para puntuar la actividad restante. Los datos se reducen a "estela" (estela + actividad de estela teta) o "sueño" (REM + no REM) por cada período de 6 seg. El tiempo que se pasó despierto se calculó entonces para cada intervalo de 5 y 30 min con relación al tiempo específico de dosificación (aproximadamente 12:00 del mediodía).

Análisis de datos y estadísticas.

[0344] Dos medidas de resultado básicas se utilizaron para determinar si un compuesto exhibió actividad de mejora de estela. La primera era el porcentaje de tiempo que se pasó despierto (0 - 100%) por cada período de 30 minutos después de la dosificación. La segunda era la suma en minutos del tiempo que se pasó despierto durante los primeros 6 periodos de media hora después de la dosificación (AUC de 3 h, máximo de 180 minutos).

[0345] Para los fines de la determinación de la actividad de un compuesto de ensayo, los valores de actividad de reactivación se compararon con los valores del vehículo correspondiente. Los valores del vehículo eran de dos tipos. El primer tipo era el correspondiente vehículo dentro del experimento, es decir, un valor derivado del grupo de

vehículos que corría concurrentemente 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 calculada 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 de 6 SD = 69,22 ± 20,12, límites de confianza del 95% = 66,63 - 71,81). Pruebas t de dos colas, no pareadas se realizaron en los valores de tiempo despierto para animales tratados con fármaco frente a vehículo, y compuestos con $p \leq 0,05$ se consideraron significativamente de promoción de estela. Un compuesto de ensayo se consideró activo como un agente promotor de la estela si cumplía uno o más de los tres criterios siguientes.

- 5
- 10 (i) El valor AUC de 3 h para el compuesto de prueba era significativamente mayor ($p \leq 0,05$) que el valor medio de estela para el grupo vehículo de referencia (N = 234).
 (ii) El valor AUC de 3 h para el compuesto de prueba era significativamente mayor ($p \leq 0,05$) que el correspondiente valor para el grupo de vehículo de experimento.
- 15 (iii) uno o más de los valores de tiempo de estela de media hora desde 0,5 a 2 h 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.

- 20 **[0346]** Los compuestos de la invención o bien han demostrado o se espera que demuestren la utilidad para promover la actividad de estela.

Referencias.

- 25 **[0347]** Las siguientes referencias proporcionan datos ejemplares procesales u otros datos complementarios a los aquí expuestos:

Touret et al., Neuroscience Letters, 189:43-46, 1995.
 Van Gelder, RN et al., Sleep 14:48-55, 1991.
 30 Edgar, DM, J. Pharmacol. Exp. Ther. 282:420-429, 1997.
 Edgar y Seidel, J. Pharmacol. Exp. Ther., 283: 757-69, 1997.
 Hernant et al., Psychopharmacology, 103: 28-32, 1991.
 Lin et al., Brain Research, 591: 319-326, 1992.
 Opp y Krueger, American Journal of Physiology 266: R688-95, 1994
 35 Panckeri et al., Sleep, 19 (8): 626-611, 1996.
 Seidel, WF, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 275: 263-273, 1995.
 Shelton et al., Sleep 18 (10): 817-826, 1995.
 Galés, DK, et al., Physiol. Behav. 35: 533-538, 1985.

Utilidad

- 40 **[0348]** La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (li), (lii), (liii), o (liv) 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 fórmula (li), (lii), (liii), o (liv). Por ejemplo,
 45 los compuestos de la presente invención son uso en el tratamiento de enfermedades, incluyendo el tratamiento de la somnolencia, la promoción de la vigilia, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la isquemia cerebral, el accidente cerebrovascular, las apneas del sueño, los trastornos alimentarios, la estimulación del apetito y el aumento de peso, el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), potenciando la función en trastornos asociados con hipofuncionalidad de la corteza cerebral, incluyendo, pero sin limitarse a,
 50 depresión, esquizofrenia, fatiga, en particular fatiga asociada con enfermedad neurológica, como esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, y la mejora de la disfunción cognitiva.

Dosificación y formulación.

- 55 **[0349]** Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con fines terapéuticos por cualquier medio que resulte en el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente en un sujeto. Los compuestos se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para uso en conjunción con productos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, analgésicos, o en combinación con antidepresivos, incluyendo, pero sin limitarse a
 60 antidepresivos tricíclicos ("TCA"), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("SS-RI"), inhibidores de la recaptación de serotonina ("SNRI"), inhibidores de recaptación de dopamina ("DRI"), inhibidores de recaptación de noradrenalina ("NRU"), dopamina, serotonina e inhibidores de recaptación de noradrenalina ("DSNRI") e inhibidores de oxidasa de monoamina ("MAOI") incluyendo inhibidores reversibles de oxidasa de monoamino de tipo A (RIMA). Los compuestos de la presente invención se administran preferiblemente en cantidades terapéuticamente eficaces
 65 para el tratamiento de enfermedades y trastornos aquí en el presente documento.

[0350] Una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse fácilmente por el médico tratante, como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales. La dosis efectiva variará dependiendo de un número de factores, incluyendo la farmacodinámica del agente activo, el tipo y extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, la edad, el peso y la salud del paciente particular, la formulación de la sustancia activa 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 alcance el efecto deseado.

[0351] Los 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, particularmente 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, 750, 800 y 900 mg, y dosis equivalentes para un niño humano.

[0352] 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 oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 mg, en particular entre aproximadamente 1 y aproximadamente 400 mg, e incluye 25, 50, 85, 100, 150, 170, 200, 255, 250, 255, 340, 400, 425, 500, 600, 700, 750, 800 y 900 mg de dosis unitarias, y dosis unitarias equivalentes para un niño humano. En particular, las dosis unitarias oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 mg administradas una a cuatro veces al día, preferiblemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg, dos veces al día. En un método alternativo de describir 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 alrededor de 1 a 20 µg/ml.

[0353] Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas mediante mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El agente activo puede estar presente en aproximadamente 0,5-95% en peso de la composición. Los excipientes se seleccionan sobre la base de la vía de administración elegida y de la práctica farmacéutica estándar, como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición; Gennaro, AR, Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2000.

[0354] 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, ungüentos, lociones, pastas, geles, soluciones, suspensiones, aerosoles y polvos y similares; medios transmucosales, incluyendo medios nasales, rectales, vaginales, sublinguales y bucales; oftálmico o de inhalación. Preferiblemente, las composiciones se preparan para administración oral, particularmente en forma de tabletas, cápsulas o jarabes; administración parenteral, particularmente en forma de soluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; administración intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles; o para uso tópico, tales como parches, cremas, ungüentos y lociones.

[0355] 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; desintegrantes tales como almidón o derivados de celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; y agentes aromatizantes tales como el aroma de menta o cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los ingredientes anteriores, y también pueden contener un vehículo semisólido o líquido, tal como un polietilenglicol. Las formas de dosificación oral sólidas pueden tener recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de suspensiones acuosas o oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc., o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, diluyentes, agentes edulcorantes y saborizantes, colorantes y conservantes.

[0356] Las composiciones también se pueden administrar parenteralmente. Las formas farmacéuticas aceptables para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas estériles, o suspensiones. Los portadores acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados y similares. Los 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. Se pueden añadir otros componentes, incluyendo tensioactivos; tal como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, tales como cloruro de sodio; reexpensadores de líquidos y nutrientes; reabastecedores de electrolitos; agentes que controlan la liberación de los compuestos activos, tales como monoestearato de aluminio y diversos copolímeros; agentes antibacterianos, tales como clorobutanol, o fenol; tampones; agentes de suspensión; agentes espesantes; y similares. Las preparaciones parenterales pueden encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples. Otros sistemas de liberación parenteral potencialmente útiles para los compuestos activos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas.

5 **[0357]** Otros posibles modos 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-laurilo, glicocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para administración en forma de gotas nasales, o como un gel que se aplicará intranasalmente. Las formulaciones para uso tópico están en forma de una pomada, crema o gel. Típicamente, estas formas incluyen un vehículo, tal como vaselina, lanolina, alcohol estearílico, polietilenglicoles o sus combinaciones, y bien un agente emulsionante, tal como laurilsulfato sódico, o un agente gelificante, tal como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos, como en un sistema de reservador o microreservador, un sistema controlado por difusión adhesiva o un sistema de tipo dispersión de matriz. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, aceites o pastillas y pueden incluir también una base aromatizada, tal como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios de dosis unitaria, con un vehículo basado sólido, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato.

15 **[0358]** Las composiciones de la presente invención se pueden formular para controlar y/o retrasar la liberación del agente activo. Tales composiciones de liberación controlada, retardada, sostenida, o prolongada se conocen bien 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, copolímeros biocompatibles, biodegradables de polímero lactida, copolímeros de lactida/glicolida o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno como excipientes.

20

25

30

35

40

45

50

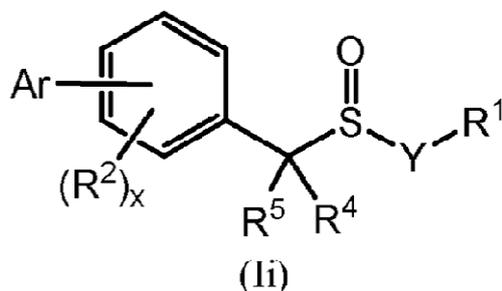
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (II):



formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³;

Cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³; o

grupo de heteroarilo de 5-14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se;

Y es -CH₂-, -CH (OCH₃)-, o -CH₂CH₂-;

R¹ es C(=O)NR¹²R¹³;

R₂ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; y S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos R₂ grupos se pueden combinar para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R³ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; S(=O)₂R¹⁶, y NR¹⁵S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R³ se pueden combinar para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R₄ y R₅ son H;

R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰;

alternativamente, R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰;

R¹⁵ en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀;

R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo de heterocíclico de 3-7 miembros que está sustituido con 0-2 grupos oxo;

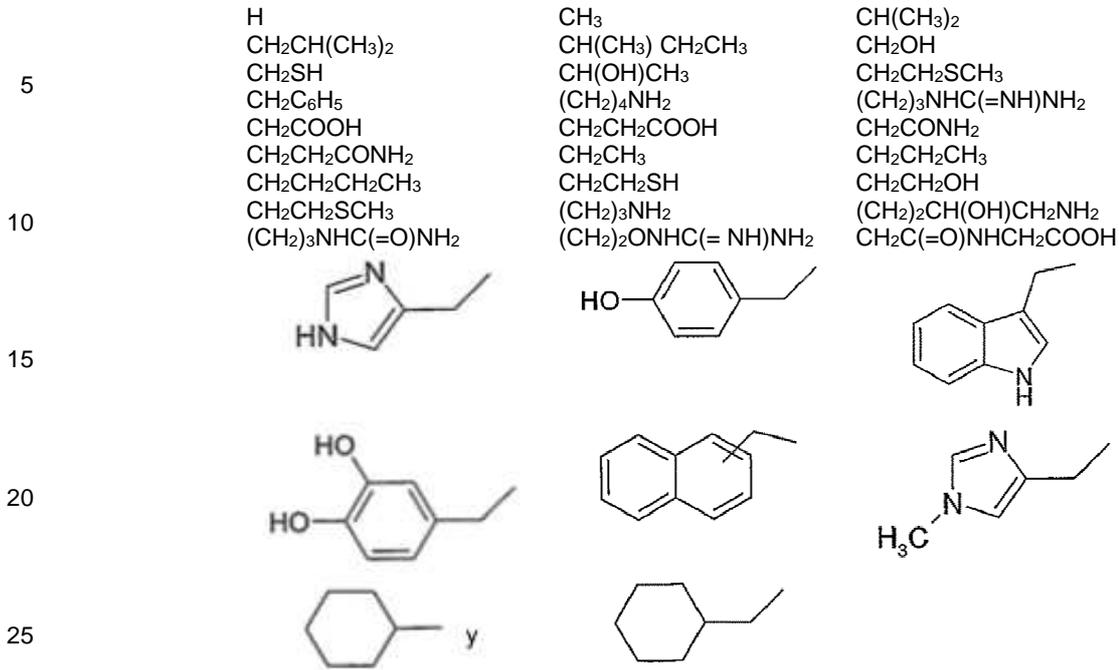
R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, OR²², OR²¹, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido con 0-1 R²⁶; heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, =O, C(=O)R²², C(=O)OR²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²², SR²²; S(=O)R²²; y S(=O)₂R²²;

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

R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, y arilo C₆-C₁₀;

R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁵ en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de que el grupo hidroxilo del grupo carboxilo se elimina de la fórmula -C(=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), en el que la cadena lateral se selecciona entre:



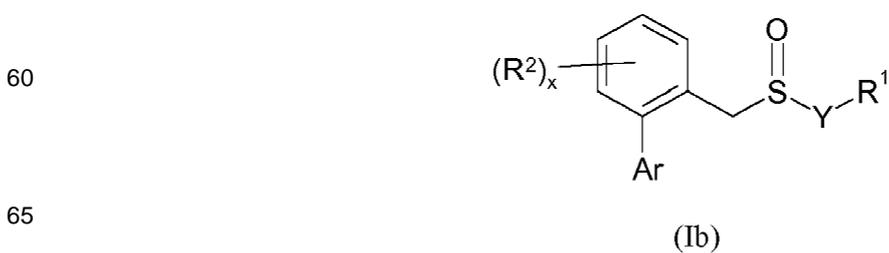
30 R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆; y x es 0, 1, 2, 3, o 4;

previsto,

- 35 (i) cuando Y es -CH₂-; Ar es fenilo sustituido con 0-2 R³, y R³ es H, F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃, SCH₃, CN, NO₂, o metilendioxfenilo; a continuación, Ar está en la posición orto o meta al grupo sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;
- (ii) cuando Ar es imidazopiridina sustituida por 0-5 R³, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; y
- 40 (iii) cuando Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo y Ar es un grupo de heteroarilo unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, entonces Ar es pirrolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, triazolilo, o 1,3-dihidroisoindolilo;

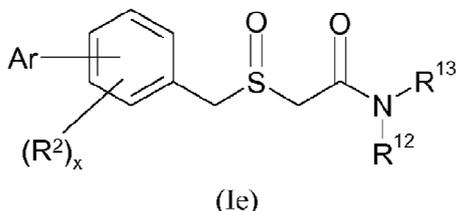
45 en donde "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de hidrocarburo mono- o bicíclico sustituido o no sustituido, que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo; "heterocíclico" se refiere a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido en el que la porción del anillo incluye al menos uno a cuatro heteroátomos, tales como O, N, o S; y "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de alquilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene 3 a 10 átomos de carbono.

- 50 2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (II) en el que Y es -CH₂-.
3. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (II) en el que Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³.
4. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (II) en el que Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo.
- 55 5. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (Ib):



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

6. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (Ie):



formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³;

Cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³; o

grupo de heteroarilo de 5-14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se;

R₂ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=O)R¹⁶, NHCO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=S)R¹⁶, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; y S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R₂ se pueden combinar para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R³ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=O)R¹⁶, NHCO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=S)R¹⁶, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; S(=O)₂R¹⁶, y NHS(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R³ se pueden combinar para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰ y C₆-C₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²⁰;

alternativamente, R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰;

R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀;

R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros que está sustituido con 0-2 grupos oxo;

R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido con 0-1 R²⁶; heteroarilo 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, =O, C(=O)R²², C(=O)OR²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NHC(=O)R²², NHCO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NHC(=S)R²², SR²²; S(=O)R²²; y S(=O)₂R²²;

R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alquilo-OH, y C₆-C₁₀ arilo;

R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₄, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄; y

x es 0, 1, 2, 3, o 4;

previsto,

(i) cuando Ar es fenilo sustituido con 0-2 R³, y R³ es H, F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃, SCH₃, CN, NO₂, o metilendioxfenilo; a continuación, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo;

(ii) cuando Ar es imidazopiridina sustituida por 0-5 R³, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo del núcleo; y

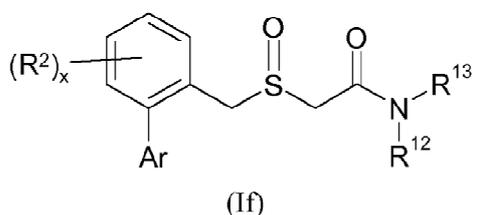
(iii) cuando Ar está en la posición meta con respecto al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo y Ar es un grupo de heteroarilo unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, entonces Ar es pirrolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, triazolilo, o 1,3-dihidroisoindolilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo del núcleo.

8. El compuesto de la reivindicación 6 en el que Ar es cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³; en el que dicho grupo Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo.

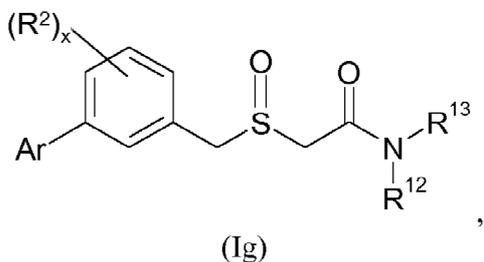
9. El compuesto de la reivindicación 6 en el que Ar es un grupo de heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituidos con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se; en el que dicho grupo de heteroarilo de 5-14 miembros se selecciona del fenoxatiinilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidroisoindolilo, pirrolilo y 2-benzo[1,4]dioxina; en el que dicho grupo Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo.

10. El compuesto de la reivindicación 6 de la fórmula (If):



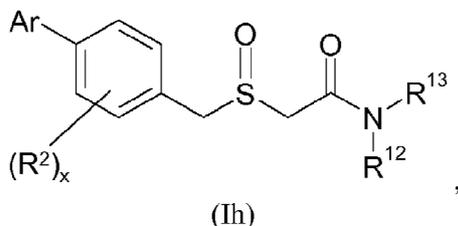
formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. El compuesto de la reivindicación 6 de la fórmula (Ig):



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

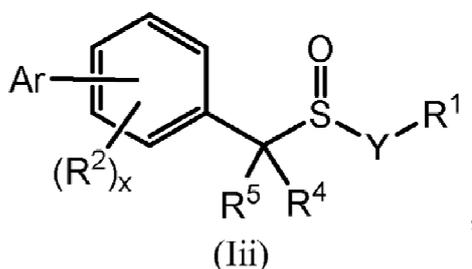
12. El compuesto de la reivindicación 6 de la Fórmula (Ih):



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

13. El compuesto de la reivindicación 6 de la fórmula (Ie) en el que Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente -CH₂S(=O)CH₂C(=O)NR¹²R¹³ en el anillo de fenilo de núcleo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (Iii):



15 formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

20 Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³;

Cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³; o un grupo de heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituidos con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, o S;

25 en el que dicho grupo de heteroarilo 5-10 miembros se selecciona del quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidro-isoindolilo, pirrolilo, y 2-benzo[1,4]dioxina;

Y es -CH₂-, -CH(OCH₃)-, o -CH₂CH₂-;

30 R¹ es C(=O)NR¹²R¹³;

R₂ se selecciona de H, F, Cl, Br, alcoxi C₁-C₄, CN, CF₃, alquilo C₁-C₄;

alternativamente, dos grupos R₂ se pueden combinar para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

35 R³ se selecciona de H, F, Cl, Br, OR¹⁶, OCF₃, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=O)R¹⁶, NHCO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NHC(=S)R¹⁶, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; S(=O)₂R¹⁶, y NHS(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R³ se pueden combinar para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

40 R₄ y R₅ son H;

R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰;

alternativamente, R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰;

45 R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀;

R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros que está sustituido con 0-2 grupos oxo;

50 R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, OH, OR²², NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido por 0-1 R²⁶; heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, =O, C(=O)R²², C(=O)OR²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NHC(=O)R²², NHCO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NHC(=S)R²², SR²²; S(=O)R²² y S(=O)₂R²²;

R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, y arilo C₆-C₁₀;

55 R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆; y

x es 0, 1, 2, 3, o 4;

60 previsto,

(i) cuando Y es -CH₂-; Ar es fenilo sustituido con 0-2 R³, y R³ es H, F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃, SCH₃, CN, NO₂, o metilendioxfenilo; a continuación, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; y

65 (ii) cuando Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo y Ar es un grupo

de heteroarilo unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, entonces Ar es pirrolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, triazolilo, o 1,3-dihidroisoindolilo.

15. El compuesto de la reivindicación 14 de fórmula (Iii) en el que R¹ es C(=O)NH₂.

16. El compuesto de la reivindicación 14 en el que:

el grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; Ar es C₆-C₁₀ arilo sustituido por 0-5 R³;

C₅-C₁₀ cicloalqueno sustituido por 0-5 R³; o un grupo de heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho arilo, un grupo cicloalqueno, o heteroarilo se selecciona entre fenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, naftilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, indolilo 1,3-dihidro-iso-, o 2-benzo[1,4]dioxina; o

formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 16 de fórmula (Iii) en el que Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³.

18. El compuesto de la reivindicación 16 de fórmula (Iii) en el que Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; y R³ se selecciona de F, Cl, Br y.

19. El compuesto de la reivindicación 16 de fórmula (Iii) en el que; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; R³ se selecciona de F, Cl, y Br; y R¹ es C(=O)NH₂.

20. El compuesto de la reivindicación 14 en el que:

el grupo Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³;

Cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³; o un grupo de heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que arilo, un grupo cicloalqueno, y heteroarilo se selecciona entre fenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, naftilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidro-iso- indolilo, pirrolilo, o 2-benzo[1,4]dioxina; o

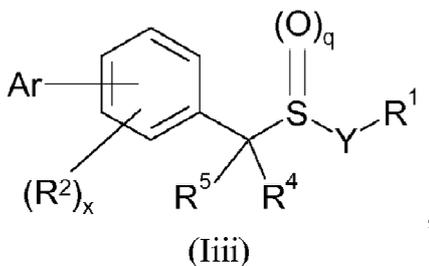
formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 20 de fórmula (Iii) en el que Ar es fenilo sustituido con 0-5 R³.

22. El compuesto de la reivindicación 20 de fórmula (Iii) en el que Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; y R³ se selecciona de F, Cl, Br y.

23. El compuesto de la reivindicación 20 de fórmula (Iii) en el que Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; R³ se selecciona de F, Cl, y Br; y R¹ es C(=O)NH₂.

24. Un compuesto de Fórmula (Iiii):



formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-3 R³;

Cicloalquenilo C₅-C₁₀ sustituido por 0-3 R³; o un grupo de heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-1 R³; en el que dicho arilo, un grupo cicloalquenilo, o heteroarilo se selecciona entre fenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, naftilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidro-isoindolilo, pirrolilo, y 2-benzo[1,4]dioxina;

Y es -CH₂-, -CH(OCH₃)-, o -CH₂CH₂-;

R¹ es C(=O)NR¹²R¹³;

R₂ se selecciona de H, Cl, F, metoxi, etoxi, metilo, etilo, y propilo;

alternativamente, dos grupos R₂ se pueden combinar para formar un grupo metilendioxi;

R³ se selecciona de H, F, Cl, Br, CF₃, ciano, OCF₃, NO₂, OH, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, CH₂=CH₂, morfolinilo, OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, CH₂O¹⁶R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, SR¹⁶; S(=O)R¹⁶; S(=O)₂R¹⁶; y NHS(=O)₂R¹⁶; alternativamente, dos grupos R³ se pueden combinar para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R₄ es H;

R₅ es H;

R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, y alquilo C₁-C₃ sustituido con 0-1 R²⁰; en el que dicho alquilo es metilo, etilo, n-propilo o i-propilo;

alternativamente, R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰; en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros se selecciona entre morfolinilo, piperazinilo, azetidino, piperidinilo, y pirrolidinilo;

R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, butilo, y fenilo;

R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo y etilo; o

alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros seleccionado entre piperidinilo, (4-oxo) piperidinilo y morfolinilo;

R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, OH, CN, CF₃, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, CH₂CH₂OH, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, y pirrolidina, OR²², NR²³R²⁴, C(=O)R²², C(=O)OR²², C(=O)NR²³R²⁴ y fenilo sustituido con 0-1 R²⁶;

R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, butilo, y CH₂CH₂OH;

R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, propilo, butilo, y fenilo; R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, metilo, etilo, propilo, metoxi y etoxi; y x es 0, 1, o 2;

q es 1 o 2;

previsto,

(i) cuando Y es -CH₂-, Ar es fenilo sustituido con 0-2 R³, y R³ es H, F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃, SCH₃, CN, NO₂, o metilendioxfenilo; a continuación, Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;

(ii) cuando Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo y Ar es un grupo de heteroarilo unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, entonces Ar es pirrolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, triazolilo, o 1,3-dihidroisoindolilo;

(iii) cuando q es 2, entonces Ar está en la posición orto o meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; y

(iv) cuando q es 2, Y es -CH₂-, y Ar es 1,2-(metilendioxi)-fenilo, a continuación, Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo; en donde "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de hidrocarburo mono- o bicíclico sustituido o no sustituido, que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo; "heterocíclico" se refiere a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido en el que la porción del anillo incluye al menos uno a cuatro heteroátomos, tales como O, N, o S; y "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de alquilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene 3 a 10 átomos de carbono.

25. El compuesto de la reivindicación 24 de fórmula (Iiii) en el que q es 1.

26. El compuesto de la reivindicación 24 en el que:

el grupo Ar está en la posición orto con respecto al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;

Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-3 R³;

Cicloalquenilo C₅-C₁₀ sustituido por 0-3 R³; o un

grupo de heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-1 R³; en el que dicho arilo, un grupo cicloalquenilo, o heteroarilo se selecciona entre fenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, naftilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidro-iso indolilo, y 2-benzo[1,4]dioxina; o

formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

27. El compuesto de la reivindicación 26 de fórmula (Iiii) en el que q es 1.

28. El compuesto de la reivindicación 26 de fórmula (Iiii) en la que q es 1; y Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³.

29. El compuesto de la reivindicación 26 de fórmula (Iiii) en la que q es 1; Y es -CH₂-; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; y R³ se selecciona de F, Cl, Br y.

30. El compuesto de la reivindicación 24 en el que:

el grupo Ar está en la posición meta al sustituyente -C(R⁴)(R⁵)- en el anillo de fenilo de núcleo;
Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-3 R³;

Cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-3 R³; o un grupo de heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-1 R³; en el que dicho arilo, un grupo cicloalqueno, o heteroarilo se selecciona entre fenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, naftilo, quinolinilo, isoxazolilo, tienilo, benzotienilo, (1,1-dioxo)-benzotienilo, indolilo, furilo, benzofurilo, piridilo, seleninilo, 1,3-dihidro-isoindolilo, pirrolilo, y 2-benzo[1,4]dioxina; o

formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

31. El compuesto de la reivindicación 30 de fórmula (Iiii) en el que q es 1.

32. El compuesto de la reivindicación 30 de fórmula (Iiii) en el que q es 1; y Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³.

33. El compuesto de la reivindicación 30 de fórmula (Iiii) en el que q es 1; Y es -CH₂-; Ar es fenilo sustituido con 0-3 R³; y R³ se selecciona de F, Cl, Br y.

34. Un compuesto seleccionado de:

TABLA 1

				
	Ar	Posición Ar	q	R
1	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
2	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
3	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
4	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
5	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
6	3-fenilo	orto	1	CH ₂ ONH(CH ₂) ₂ OH
7	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
8	3-fenilo	orto	0	CH-(OCH ₃)CONH ₂
9	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo
10	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
11	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-fenilcarboxamida)-piperazinilo
12	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
13	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
14	3-fenilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
15	3-fenilo	orto	1	CH ₂ COOH
16	3-fenilo	orto	2	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
17	5-cloro-2-fenilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
18	4-metilo-3-fenilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
19	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CONH ₂
20	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
21	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
22	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
23	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
24	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CON(CH ₂) ₂ OH
25	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
26	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-fenilo)-piperazinilo
27	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
28	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
29	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
30	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
31	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-propilfenilo)-piperazinilo
32	3-fenilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-propilo)-piperazinilo
33	5-cloro-2-fenilo	meta	1	CH ₂ CONH ₂
34	3-fenilo	para	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
35	3-fenilo	para	1	CH ₂ CONH ₂
36	3-fenilo	para	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
37	3-fenilo	para	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
38	3-fenilo	para	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
39	3-fenilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
40	3-fenilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
41	3-fenilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
42	3-fenilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-ciclohexilo)-piperazinilo
43	3-fenilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
44	3-fenilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
45	3-fenilo	para	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
46	3-fenilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo
47	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
48	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
49	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
50	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
51	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-carboxamida)-piperazinilo
52	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxamida)-piperazinilo
53	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-fenilcarboxamida)-piperazinilo
54	2-benzotienilo	orto	0	CH ₂ CONH ₂
55	2-benzotienilo	orto	1	(CH ₂) ₂ CONH ₂
56	2-benzotienilo	orto	1	(CH ₂) ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo

(continuación)

57	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ COOH
58	2-benzotienilo	orto	2	CH ₂ CONH ₂
59	2-(1,1-dioxo)-benzotienilo	orto	2	CH ₂ CONH ₂
60	2-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
61	3-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
62	3-benzotienilo	orto	0	CH ₂ CONH ₂
63	3-benzotienilo	orto	1	(CH ₂) ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
64	3-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
65	3-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
66	3-benzotienilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi-etilo)-piperazinilo
67	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CONH ₂
68	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
69	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
70	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
72	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
73	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂
74	2-benzotienilo	para	1	CH ₂ CONH ₂
75	2-benzotienilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
76	2-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi-etilo)-piperazinilo
77	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CONH ₂
78	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
79	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
80	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi-etilo)-piperazinilo
81	3-benzotienilo	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-etilcarboxilato)-piperazinilo
82	2-benzotienilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
83	2-benzotienilo	para	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi-etilo)-piperazinilo
84	3-benzotienilo	para	1	CH ₂ CONH ₂
85	2-indolilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂
86	3-furilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
87	3-furilo	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
88	3-furilo	orto	1	CH ₂ CONH ₂

TABLA 2

	Ar	Posición Ar	N	q	R
89	3-piridilo	orto	1	1	CH ₂ CONH(isopropilo)
90	3-piridilo	orto	1	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
91	3-piridilo	orto	1	1	CH ₂ CONH ₂
92	3-piridilo	orto	1	1	CH ₂ CONH ₂
93	3-piridilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
94	3-piridilo	meta	1	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
95	3-piridilo	meta	1	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
96	3-piridilo	meta	2	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
97	3-piridilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
98	3-piridilo	para	1	1	CH ₂ CONH ₂
99	3-piridilo	para	1	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
100	3-piridilo	para	2	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
101	3-piridilo	para	1	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
102	3-piridilo	para	0	1	CH ₂ CONH ₂
103	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
104	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
105	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CONH(isopropilo)
106	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CONH ₂
107	2-furilo	orto	0	1	CH(OCH ₃)CONH ₂
108	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
109	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo

(continuación)

110	2-furilo	orto	0	1	CH ₂ COCH
111	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
112	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
113	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONH(isopropilo)
114	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
115	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
116	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
117	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-N-(4-piperidinol)
118	2-furilo	meta	1	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
119	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
120	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-[4-(2-metoxifenilo)]-piperazinilo
121	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-[4-(4-fluorofenilo)]-piperazinilo
122	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-fenilo)piperazinilo
123	2-furilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
124	2-seleninilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
125	2-hidroxi-fenilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
126	2-benzofurilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
127	2-benzofurilo	meta	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
128	2-furilo	para	0	1	CH ₂ CONH ₂
129	2-furilo	para	0	1	CH ₂ CONH(isopropilo)
130	2-furilo	para	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
131	2-furilo	para	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
132	2-furilo	para	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
133	2-furilo	para	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
134	2-furilo	para	1	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
135	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
136	2-(5-bromo)-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
137	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
138	2-(5-bromo)-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
139	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CONH ₂
140	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
141	2-tienilo	orto	1	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
142	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
143	2-tienilo	orto	0	1	CH ₂ CONH(isopropilo)
144	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
145	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
146	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CONH ₂
147	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
148	2-tienilo	meta	1	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
149	2-tienilo	meta	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
150	2-tienilo	para	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
151	2-(5-bromo)-tienilo	para	0	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
152	2-tienilo	para	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
153	2-(5-bromo)-tienilo	para	0	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
154	2-tienilo	para	0	1	CH ₂ CONH ₂
155	2-tienilo	para	0	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
156	2-tienilo	para	0	1	CH ₂ CONH(isopropilo)
157	2-tienilo	para	0	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo
158	2-tienilo	para	0	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
159	2-tienilo	para	1	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo

TABLA 3

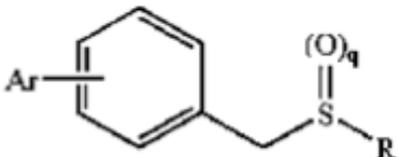
				
	Ar	Posición Ar	q	R
160	1,3-Dihidro-isoindol-2-il	orto	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
161	1,3-Dihidro-isoindol-2-il	orto	1	CH ₂ CONMe ₂ CH ₂ CO-
162	1,3-Dihidro-isoindol-2-il	meta	1	N-pirrolidinilo
163	1,3-Dihidro-isoindol-2-il	meta	1	CH ₂ CONMe ₂
164	1,3-Dihidro-isoindol-2-il	meta	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
165	1,3-Dihidro-isoindol-2-il	meta	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN

TABLA 4

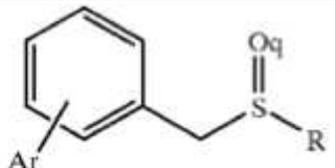
				
	Ar	Posición Ar	q	R
166	2-Benzofurilo	Orto	1	CH ₂ CO-1-piperazinilo
167	2-Benzofurilo	Orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo

TABLA 5

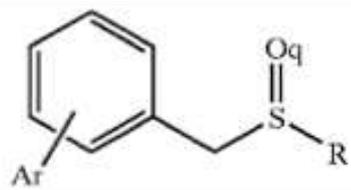
				
	Ar	Posición Ar	q	R
168	2-benzo[1,4]dioxina	Orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
169	2-benzo[1,4]dioxina	Orto	1	CH ₂ CO-1-(4-metilo)-piperazinilo
170	2-benzo[1,4]dioxina	Orto	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂

TABLA 6

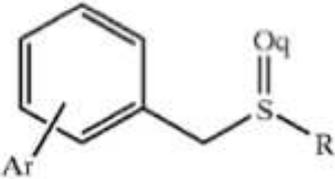
				
	Ar	Posición Ar	q	R
171	Pirrol-1-il	meta	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
172	Pirrol-1-il	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
173	Pirrol-1-il	meta	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
174	Pirrol-1-il	orto	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
175	Pirrol-1-il	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-hidroxi)-piperidinilo
176	Pirrol-1-il	orto	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH

TABLA 7

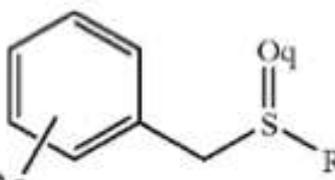
				
	Ar	Posición Ar	q	R
177	Pirrol-1-il	orto	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
178	Pirrol-1-il	orto	1	CH ₂ CONMe ₂
179	Pirrol-1-il	orto	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
180	Pirrol-1-il	orto	1	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)-piperazinilo
181	Pirrol-1-il	meta	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
182	Pirrol-1-il	meta	1	CH ₂ CONHCHMe ₂
183	Pirrol-1-il	meta	1	CH ₂ CONMe ₂

TABLA 8

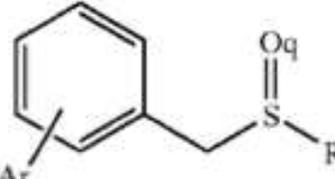
				
	Ar	Posición Ar	q	R
184	2-Benzofurilo	Orto	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
185	2-Benzofurilo	Orto	1	CH ₂ ONHCH(CH ₃) ₂

TABLA 9

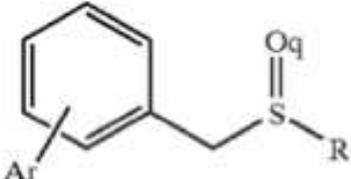
				
	Ar	Posición Ar	q	R
186	Pirrol-1-il	Orto	1	CH ₂ CONH ₂
187	Pirrol-1-il	Meta	1	CH ₂ CONH ₂
188	Pirrol-1-il	Para	1	CH ₂ CONH ₂

TABLA 10

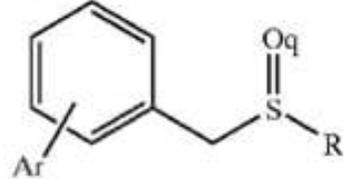
				
	Ar	Posición Ar	q	R
189	2-benzo[1,4]dioxina	Orto	0	CH ₂ CONH ₂
190	2-benzo[1,4]dioxina	Orto	1	CH ₂ CONH ₂

TABLA 11

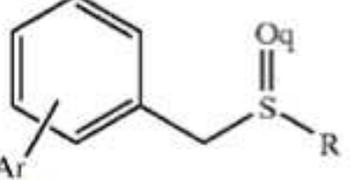
				
	Ar	Posición Ar	q	R
191	2-Benzofurilo	Orto	1	CH ₂ CONH ₂

TABLA 12

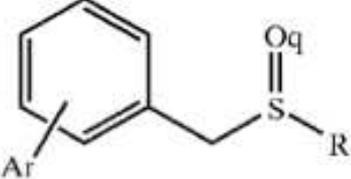
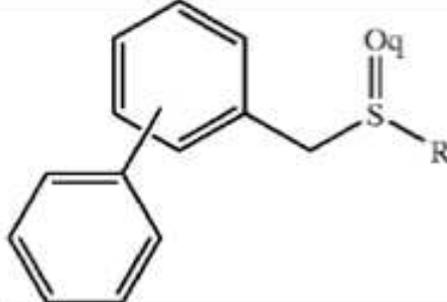
				
	Ar	Posición Ar	q	R
192	1,3-Dihidro-isoindol-2-il	Orto	1	CH ₂ CONH ₂
193	1,3-Dihidro-isoindol-2-il	Meta	1	CH ₂ CONH ₂

TABLA 13



	Isómero de biphenilo	q	R
194	orto	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
195	orto	1	CH ₂ CONH ₂
196	orto	1	CH ₂ CONHCH ₃
197	orto	1	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂
198	orto	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH
199	orto	1	CH ₂ CONHCH ₂ -(3-piridilo)
200	orto	1	CH ₂ CONH(ciclobutilo)
201	orto	1	CH ₂ CONH-(ciclopentilo)
202	orto	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
203	orto	1	CH ₂ CO-N-(2-carboxamida)-pirrolidinilo
204	orto	1	CH ₂ CO-N-morfolinilo
205	orto	1	CH ₂ CO-N-piperazinilo
206	orto	1	CH ₂ CO-N-1-(4-t-butylcarboxilato)-piperazinilo
207	orto	1	CH ₂ CONHCH ₂ CN
208	orto	1	CH ₂ CONHCH ₂ CF ₃
209	orto	1	CH ₂ CO-N-azetidinilo
210	orto	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
211	para	1	CH ₂ CONH ₂
212	para	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
213	para	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
214	para	1	CH ₂ CO-N-morfolinilo
215	para	1	CH ₂ CO-N-piperidinilo
216	para	1	CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ -(2-piridilo)
217	para	1	CH ₂ CONHCH ₂ -(3-piridilo)
218	para	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂
219	meta	1	CH ₂ CONH ₂
220	meta	1	CH ₂ CON(CH ₃) ₂
221	meta	1	CH ₂ CO-N-pirrolidinilo
222	meta	1	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂

TABLA 14

	q	Sustitución en resto de biphenilo	n	R
223	1	4'-COCH ₃	1	H
224	1	4'-F	1	H
225	1	4'-CH ₃	1	H
226	1	2'-CH ₃	1	H
227	1	3',5'-Difluoro	1	H
228	1	3',5'-Dimetil	1	H
229	1	3'-F	1	H
230	1	2'-F	1	H
231	1	2'-OEt	1	H
232	1	3'-F,4'-Ph	1	H
233	1	2'-OMe, 5'-F	1	H
234	1	4'-OMe	1	H
235	1	4'-OPh	1	H
236	1	3'-CN	1	H
237	1	3'-CONH ₂	1	H
238	1	3',5'-Dicloro	1	H
239	1	3'-CF ₃	1	H
240	1	3'-SCH ₃	1	H
241	1	3'-SOMe	1	H
242	1	3'-OCF ₃	1	H
243	1	3'-CONMe ₂	1	H
244	1	4'-OCF ₃	1	H
245	1	4'-CF ₃	1	H
246	1	4'-SCH ₃	1	H
247	1	4'-SOCH ₃	1	H
248	1	2'-Cl	1	H
249	1	3'-Cl	1	H
250	1	4'-Cl	1	H
251	1	2'-OMe	1	H
252	1	3'-OMe	1	H
253	1	3',4'-Dimetoxi	1	H
254	1	3',4'-Metileno-dioxi	1	H
255	1	3',4'-Etileno-dioxi	1	H
256	1	3',4'-Propileno-dioxi	1	H
257	1	2',6'-Dimetoxi	1	H
258	1	2',5'-Dimetoxi	1	H
259	1	3'-NO ₂	1	H
260	1	2'-OH	1	H
261	1	3'-OH	1	H
262	1	4'-OH	1	H
263	1	4'-CN	1	H
264	1	3'-Me	1	H
265	1	2'-OCF ₃	1	H
266	1	3'-Me, 4'-F	1	H
267	1	2'-SMe	1	H
268	1	3'-Cl, 4'-F	1	H
269	1	2'-OMe, 5'-Cl	1	H
270	1	2'-SOMe	1	H
271	1	4,5-(OMe) ₂	1	H
272	1	4'-Br	1	H
273	1	2'-OMe, 4'-Cl	1	H
274	1	2'-Me, 4'-Cl	1	H
275	1	2'-Cl, 4'-Cl	1	H
276	1	2'-CF ₃	1	H
277	1	2'-F, 4'-Br	1	H
278	2	4'-Cl	1	H
279	1	4'-CHMe ₂	1	H

(continuación)

280	1	4'-OMe ₃	1	H
281	2	4'-Me	1	H
282	2	4'-F	1	(CH ₂) ₂ OH
283	1	4'-Cl	1	H
284	1	3'-Br	1	H
285	1	2'-Br	1	NHR se sustituye por grupo N-pirrolidinilo
286	1	4'-Cl	1	H
287	1	4'-NMe ₂	1	H
288	1	4'-CH=CH ₂	1	NHR se sustituye por grupo 4-acetilpiperazinilo
289	1	4'-Cl	1	H
290	1	4'-SO ₂ Me	1	H
291	1	3',4'-Cl ₂	1	H
292	1	4'-Et	1	H
293	1	4'-CH ₂ OMe	1	H
294	1	4'-CO-N-(4-oxo)piperidinilo	1	H
295	1	4'-NHSO ₂ Me	1	H
296	1	4'-CONMe ₂	1	H
297	1	4'-CO-N-morfolinilo	1	H
298	1	4'-Ciclohexilo	1	H
299	1	3',4'-F ₂	1	H
300	1	3',4',5'-OMe ₃	1	H
301	1	4'-N-morfolinilo	1	H
302	1	4'-Cl	2	H
303	1	3'-NMe ₂	1	H
304	1	4'-CH ₂ CHMe ₂	1	H
305	1	5-F, 4'-Cl	1	H
306	1	3'-F, 4'-Cl	1	H
307	1	5-F, 4'-Me	1	H
308	1	5-F, 4'-F	1	H
309	1	5-F, 4'-NMe ₂	1	H
310	1	3'-OMe, 4'-Cl	1	H
311	1	3',4'-F ₂ , 5'-OMe	1	H
312	1	3'-CF ₃ , 4'-Cl	1	H
313	1	4'-OCH ₂ CHMe ₂	1	H
314	1	4'-COOMe	1	H
315	1	4'-CH ₂ OH	1	H
316	1	4'-COOtBu	1	H
317	1	3',4'-Me ₂	1	H
318	1	3'-CF ₃ , 4'-F	1	H
319	1	3'-F, 4'-Me	1	H
320	1	3'-Cl, 4'-Me	1	H
321	1	3'-Me, 4'-Cl	1	H
322	1	4,5-O-CH ₂ -O, 4'-Cl	1	H
323	1	4,5-OMe ₂ , 4'-Cl	1	H
324	1	4,5-O-CH ₂ -O 4'-F	1	H
325	1	5-F,3', 4'-F ₂	1	H
326	1	4,5-O-CH ₂ -O, 4'-Me	1	H
327	1	4,5-O-CH ₂ -O, 3', 4'-F ₂	1	H
328	1	4,5-OMe ₂ , 4'-F	1	H
329	1	4,5-OMe ₂ , 4'-Me	1	H
330	1	4,5-OMe ₂ , 3',4'-F ₂	1	H
331	1	3'-Me, 4'-OMe	1	H
332	1	5-Cl, 4'-Cl	1	H
333	1	3',5'-Me ₂ , 4'-Cl	1	H
334	1	5-Cl, 4'-F	1	H
335	1	3'-CF ₃ , 4'-Me	1	H
336	1	3'-NO ₂ , 4'-Cl	1	H
337	1	4-F, 4'-Cl	1	H
338	1	5-Cl, 3',4'-F ₂	1	H
339	2	5-F, 4'-Cl	1	H
340	1	4'-F	2	H
341	1	4-F, 4'-F	1	H
342	1	4-F, 4'-Me	1	H
343	1	4-F, 3',4'-F ₂	1	H
344	2	3',4'-F ₂	1	H
345	1	5-Cl, 4'-Me	1	H

(continuación)

346	1	4-OMe, 4'-Cl	1	H
347	1	6-Me, 4'-Cl	1	H
348	1	6-Me, 3',4'-Cl ₂	1	H
349	1	4-OMe, 3',4'-Cl ₂	1	H
350	1	4-Cl, 4'-Cl	1	H
351	1	4-F, 3',4'-Cl ₂	1	H
352	1	6-Me, 3'-F, 4'-Cl	1	H

TABLA 14A

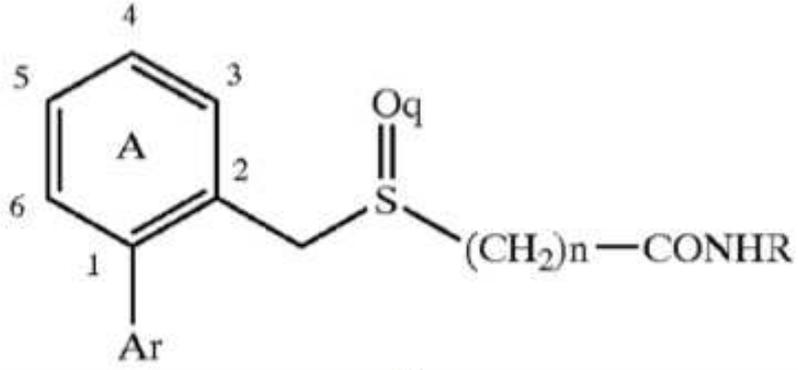
				
	q	Ar	n	R
353	1	ciclohexen-1-il	1	H
354	1	ciclopenten-1-il	1	H
355	1	ciclohepten-1-il	1	H
356	1	naft-2-il	1	H
357	1	fenoxatiin-4-il	1	H
358	1	quinolina-3-il	1	H
359	1	3,5-Dimetilo-isoxazol-4-il	1	H

TABLA 15

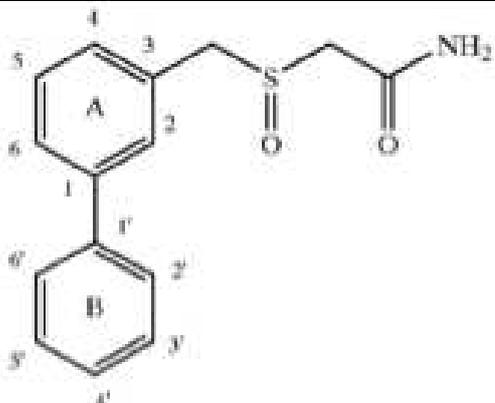
		
	q	Sustitución
360	1	6-Me
361	1	2-Me
362	1	4-OMe
363	1	2'-Cl
364	1	3'-Cl
365	1	4'-Cl
366	1	3',4'-(OMe) ₂
367	1	2'-Me, 4'-Cl
368	1	2'-OMe, 4'-Cl
369	1	2'-CN
370	1	2'-Cl, 4'-Cl
371	1	3'-OMe
372	1	4'-OMe
373	1	2'-OMe
374	1	3'-CN
375	1	4'-CN
376	1	2'-Me
377	1	3'-Me
378	1	4'-Me
379	1	2'-F
380	1	3'-F
381	1	4'-F
382	1	3',4'-Cl ₂
383	1	3',4'-Me ₂
384	1	4'-NMe ₂
385	1	3'-NMe ₂
386	1	4'-Br
387	1	3'-CONH ₂
388	1	4'-CO-N-Piperid-4-ona 3',4',5'-
389	1	OMe ₃
390	1	3'-CF ₃
391	1	3'-NO ₂
392	1	3',4'-F ₂
393	1	3'-Cl,4'-OMe
394	1	4'-Et
395	1	4'-OCF ₃
396	1	4'-OCHMe ₂
397	1	3'-F, 4'-Cl
398	1	3'-OMe, 4'-Cl
399	1	3',4'-F ₂ , 5'-OMe

TABLA 15A

	q	Ar
400	1	nafta-2-il
401	1	3,5-Dimetilo-isoxazol-4-il

TABLA 16

	q	Sustitución
402	1	3-F
403	1	2'-Cl
404	1	3'-Cl
405	1	4'-OMe
406	1	3',4'-Metilenedioxi
407	1	2',6'-(OMe) ₂
408	1	4'-Cl
409	1	3',4'-(OMe) ₂
410	1	3'-OMe
411	1	4'-CN
412	1	2',5'-(OMe) ₂
413	1	3'-NO ₂
414	1	3'-Me
415	1	2'-OMe
416	1	2'-Me,4'-Cl
417	1	2'-OMe,4'-Cl
418	1	2', 4'-Cl ₂
419	2	3',4'-(OMe) ₂
420	1	3',4'-Cl ₂
421	1	3-F, 4'-Cl
422	1	3-F, 4'-Me
423	1	4'-Br
424	1	3'-Cl, 4'-OMe
425	1	3',4',5'-(OMe) ₃
426	1	3',4'-F ₂
427	1	3-F, 4'-F
428	2	3-F, 4'-F
429	1	3-F, 4'-Cl

TABLA 16A

	q	Ar
430	1	(3,5-Dimetilo)-isoxazol-4-il

TABLA 17

	Ar	Posición Ar	q	R
431	2-benzotienilo	orto	1	CH ₃
432	3-tienilo	orto	1	CH ₃
433	2-furilo	para	1	CH ₃
434	2-tienilo	para	1	CH ₃
435	fenilo	orto	1	CH ₃

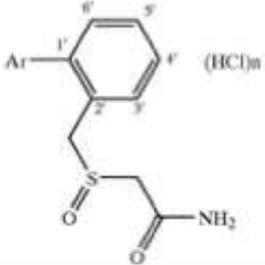
5 o formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismoS.

35. Un compuesto seleccionado de:

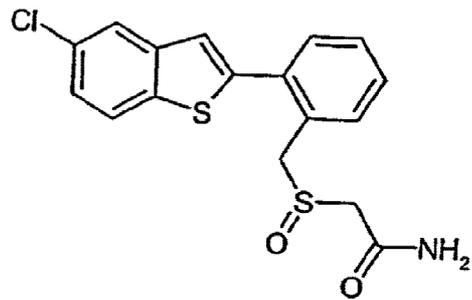
TABLA 2-continuado

	Ar	Posición Ar	n	q	R
436	2-furilo	orto	0	2	CH ₂ CO-1-(4-acetilo)piperazinilo

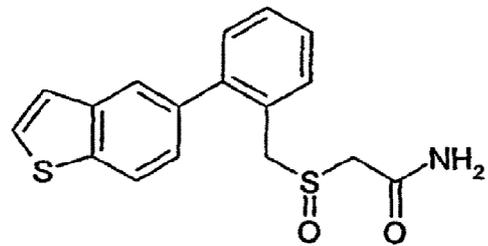
TABLA 18

		
	Ar	n
437	4'-fluoro-3-benzotienilo	0
438	4'-fluoro-2-furilo	0
439	4'-fluoro-3-furilo	0
440	4'-fluoro-3-piridilo	1
441	4'-fluoro-5-cloro-2-tienilo	0
442	5'-cloro-3-piridilo	1
443	4'-fluoro-3-tienilo	0
444	4'-fluoro-5-cloro-2-benzotienilo	0

445

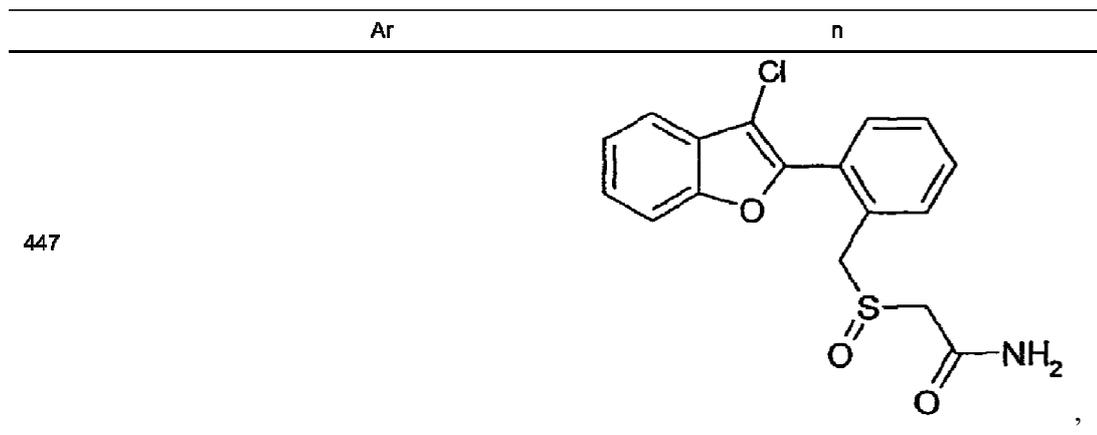


446



y

(continuación)

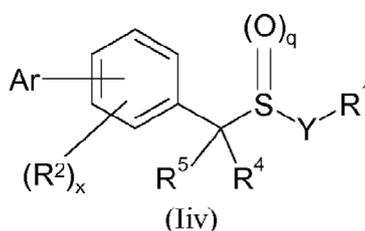


o formas de sales farmacéuticamente aceptables.

36. Una composición farmacéutica que contiene un componente de las reivindicaciones 1-35 y otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

37. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 para uso en terapia.

38. Uso de un compuesto de fórmula (Iv), una forma estereoisomérica de un compuesto de fórmula (Iv), una mezcla de formas estereoisoméricas de un compuesto de Fórmula (Iv), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (Iv) para fabricar un medicamento para tratar somnolencia asociada con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño, o trastorno de trabajo por turnos; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Alzheimer; desorden de déficit de atención; desorden hiperactivo y deficit de atencion; depresión; o fatiga:



donde:

Ar es arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³;

cicloalqueno C₅-C₁₀ sustituido por 0-5 R³; o

grupo de heteroarilo de 5-14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se;

Y es -CH₂-, -CH(OCH₃)-, o -CH₂CH₂-;

R¹ se selecciona de H, C(=O)NR¹²R¹³, y C(=O)OR¹¹;

R² se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶, S(=O)R¹⁶; y S(=O)²R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R² pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶,

OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶, S(=O)R¹⁶; S(=O)²R¹⁶, y NR¹⁵S(=O)²R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R³ pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R⁴ y R⁵ son H;

R¹¹ es H;

R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁-C₆ alquilo sustituido con 0-3

R²⁰; y C₆-C₁₀ arilo sustituido con 0-3 R²⁰;

alternativamente, R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰;

R¹⁵ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁-C₆ alquilo;

5 R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;

R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁-C₆ alquilo y C₆-C₁₀ arilo, o alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros está sustituido con 0-2 grupos oxo;

10 R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, C₁-C₆ alquilo, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido con 0-1 R²⁶; heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, = O, C(=O)R²², C(=O)OR²², OC(=O)R²², C(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=O)R²², NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²², SR²²; S(=O)R²²; y S(=O)₂R²²;

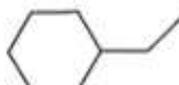
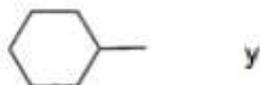
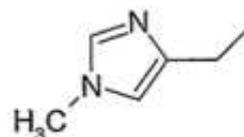
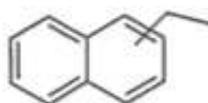
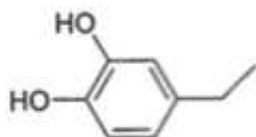
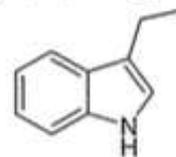
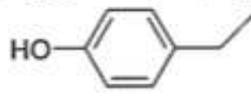
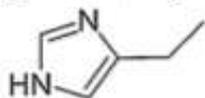
R²¹ en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

15 R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquilo-OH, y C₆-C₁₀ arilo;

R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros;

20 R²⁵ en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de que el grupo hidroxilo del grupo carboxilo se elimina de la fórmula -C(=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), en el que la cadena lateral se selecciona entre:

25 H CH₃ CH(CH₃)₂
 CH₂CH(CH₃)₂ CH(CH₃)CH₂CH₃ CH₂OH
 CH₂SH CH(OH)CH₃ CH₂CH₂SCH₃
 30 CH₂C₆H₅ (CH₂)₄NH₂ (CH₂)₃NHC(=NH)NH₂
 CH₂COOH CH₂CH₂COOH CH₂CONH₂
 CH₂CH₂CONH₂ CH₂CH₃ CH₂CH₂CH₃
 CH₂CH₂CH₂CH₃ CH₂CH₂SH CH₂CH₂OH
 35 CH₂CH₂SCH₃ (CH₂)₃NH₂ (CH₂)₂CH(OH)CH₂NH₂
 (CH₂)₃NHC(=O)NH₂ (CH₂)₂ONHC(=NH)NH₂ CH₂C(=O)NHCH₂COOH



55 R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

m es 0 ó 1;

n es 0 ó 1;

x es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0, 1 ó 2,

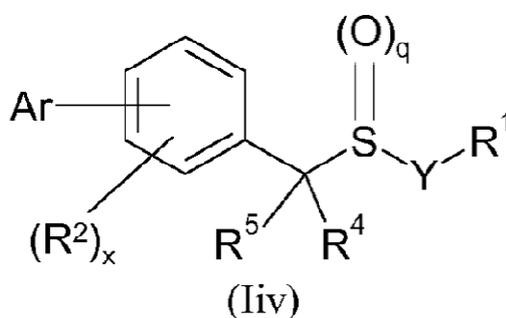
60 En el que "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático hidrocarbonado mono- o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo; "Heterocíclico" se refiere a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido en el que la porción de anillo incluye al menos uno a cuatro heteroátomos, tales como O, N o S; Y "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de alquilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono.

39. El uso de la reivindicación 38, para tratar somnolencia asociada con narcolepsia.

40. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 35 para fabricar un medicamento para tratar somnolencia asociada con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño o trastorno de trabajo por turnos.

41. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 35 para fabricar un medicamento para tratar la Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Alzheimer; trastorno de déficit de atención; trastorno hiperactivo y deficit de atencion; depresión; o fatiga asociada con una enfermedad o trastorno neurológico.

42. Un compuesto de Fórmula (Iv), una forma estereoisomérica de un compuesto de Fórmula (Iv), una mezcla de formas estereoisoméricas de un compuesto de Fórmula (Iv), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (Iv) para su uso en el tratamiento de la somnolencia asociada con la narcolepsia, la apnea obstructiva del sueño o el trastorno por turnos de trabajo; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Alzheimer; desorden de déficit de atención; desorden hiperactivo y deficit de atencion; depresión; o fatiga:



donde:

Ar es C₆-C₁₀ arilo sustituido por 0-5 R³;

C₅-C₁₀ cicloalqueno sustituido por 0-5 R³; o

grupo de heteroarilo de 5-14 miembros sustituido con 0-5 R³, en el que dicho grupo de heteroarilo comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S o Se;

Y es -CH₂-, -CH(OCH₃)-, o -CH₂CH₂-;

R¹ se selecciona de H, C(=O)NR¹²R¹³, y C(=O)OR¹¹;

R² se selecciona de H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶,

OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶, S(=O)R¹⁶, y S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R² pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OR¹⁶, OCF₃, OR²⁵, NR¹⁷R¹⁸, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CH₂OR¹⁶, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, C(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶,

OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁵C(=S)R¹⁶, SR¹⁶, S(=O)R¹⁶, S(=O)₂R¹⁶, y NR¹⁵S(=O)₂R¹⁶;

alternativamente, dos grupos R³ pueden combinarse para formar un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, o un grupo propilendioxi;

R⁴ y R⁵ son H;

R¹¹ es H;

R¹² y R¹³ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-3 R²⁰; y arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-3 R²⁰;

alternativamente, R¹² y R¹³, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros sustituido con 0-3 R²⁰;

R¹⁵ en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;

R¹⁷ y R¹⁸ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R¹⁷ y R¹⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico de 3-7 miembros que está sustituido con 0-2 grupos oxo;

R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, OR²², OR²⁵, NR²³R²⁴, NHOH, NO₂, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇,

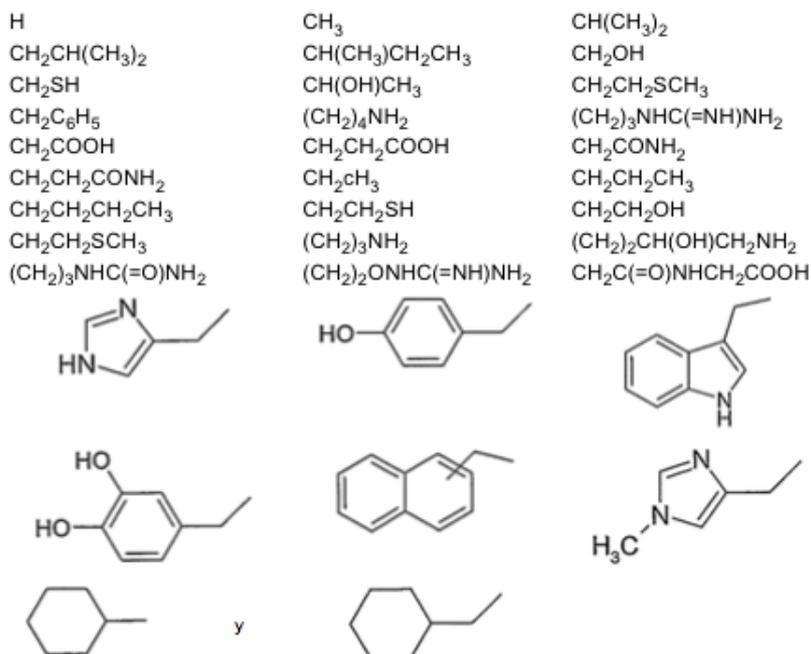
heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo sustituido con 0-1 R²⁶; heteroarilo de 5 o 6 miembros, arilalquilo C₇-C₁₀, =O, C(=O)R²², C(=O)OR²², OC(=O)R²², Cl=O)NR²³R²⁴, NR²¹R²² C (= O), NR²¹CO₂R²², OC(=O)NR²³R²⁴, NR²¹C(=S)R²², SR²²; S(=O)R²²; y S(=O)₂R²²;

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

R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, C₁-C₆ alquilo-OH, y arilo C₆-C₁₀;

R²³ y R²⁴ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀, o alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocíclico de 3-7 miembros;

R²⁵ en cada aparición es independientemente el residuo de un aminoácido después de que el grupo hidroxilo del grupo carboxilo se elimina de la fórmula -C(=O)CH(NH₂)-(cadena lateral), en el que la cadena lateral se selecciona entre:



R²⁶ en cada aparición se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

m es 0 ó 1;

n es 0 ó 1;

x es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0, 1 ó 2,

En el que "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático hidrocarbonado mono- o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo; "heterocíclico" se refiere a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido en el que la porción de anillo incluye al menos uno a cuatro heteroátomos, tales como O, N o S; y "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de alquilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono.

43. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 42, para tratar somnolencia asociada con narcolepsia.

44. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 35 para uso en el tratamiento de la somnolencia asociada con narcolepsia, apnea del sueño obstructiva o trastorno de trabajo por turnos.

45. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 - 35 para su uso en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Alzheimer; desorden de déficit de atención; desorden hiperactivo y deficit de atencion; depresión; o fatiga asociada con una enfermedad neurológica o trastorno.