



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 853**

51 Int. Cl.:

C07D 333/34 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 307/64 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01993277 .1**

86 Fecha de presentación : **11.12.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1341779**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

54

Título: **Inhibidores de sulfonamida heterocíclicos de la producción de beta amiloides.**

30

Prioridad: **13.12.2000 US 255105 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73

Titular/es: **Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US
ARQULE, Inc.**

72

Inventor/es: **Kreft, Anthony Frank;
Cole, Derek Cecil;
Woller, Kevin Roger;
Stock, Joseph Raymond;
Diamanitis, George;
Kurbrak, Dennis Michael;
Kutterer, Kristina Martha;
Moore, William Jay y
Casebier, David Scott**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 267 853 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de sulfonamida heterocíclicos de la producción de beta amiloides.

5 **Antecedentes de la invención**

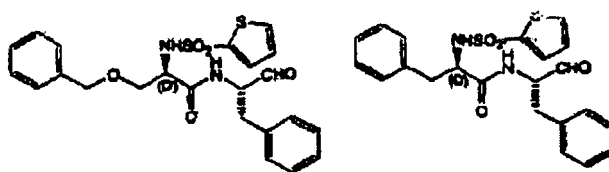
Esta invención se relaciona con los inhibidores de la producción de beta amiloides, que tienen utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

10 La Enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia (pérdida de memoria) en la edad avanzada. Las lesiones patológicas principales de AD encontradas en el cerebro consisten de depósitos extracelulares de la proteína beta amiloide en la forma de placas y angiopatía y la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada agregada. Recientes evidencias han revelado que los niveles elevados de beta amiloide en cerebro no solo preceden de la patología tau sino también se correlacionan con la decadencia cognitiva. Adicionalmente sugiriendo un papel causativo por la beta amiloide en AD, estudios recientes han mostrado que beta amiloide
15 agregado es tóxico para las neuronas en cultivo celular.

La proteína Beta amiloide se compone principalmente de los péptidos de aminoácido 39-42 y se produce a partir de un precursor de proteína grande llamada precursor de proteína amiloide (APP) por la acción secuencial de las proteasas beta y gamma secretasas. A pesar de que raros, casos de principios tempranos de AD han sido atribuidos a mutaciones genéticas en APP que conducen a una sobre producción de la proteína beta amiloide total o a su isoforma del aminoácido 42 agregación más propensa. Adicionalmente, las personas con Síndrome de Down poseen un cromosoma extra que contiene el gen que codifica la APP y de esa manera tienen niveles elevados de beta amiloide y regularmente desarrollan AD tardía en vida.

25 Continúa siendo una necesidad no adecuada para composiciones útiles en la inhibición de la producción de beta amiloide y en el tratamiento de los efectos de la Enfermedad de Alzheimer (AD).

La Patente US No. 5,852,007 argumenta los siguientes compuestos que son: descritos por ser útiles como inhibiciones de cisteína y proteasa de serina.

40 **Resumen de la invención**

La presente invención proporciona derivados de sulfonamida heterocíclicos de 2-amino-1-alcoholes y se relaciona con los homólogos que han sido encontrados para inhibir específicamente la producción de proteína beta amiloide a partir de APP y ser capaz de pasar a través de la barrera hematoencefálica. Estos compuestos son útiles para el
45 tratamiento de condiciones en las que los niveles de beta amiloide son elevados (por ejemplo, AD, Síndrome de Down). La administración sistémica de estos compuestos a sujetos en riesgo de, o sufrimiento de, estas enfermedades de niveles de proteína beta amiloide más inferior con la reducción subsiguiente en los agregados beta amiloide tóxicos en el cerebro de estos pacientes.

50 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), como se define en esta y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Se incluyen los hidratos. En una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son tiofenosulfonamidas. En otra modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son furansulfonamidas. Entre los compuestos deseables particularmente están aquellos que tienen un halógeno en la posición-5 del heterociclo (por ejemplo, 5-halo tiofenosulfonamidas) y β -ramificados en la cadena lateral del alcohol primario.

55 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos de Fórmula (I) y un excipiente fisiológicamente compatible.

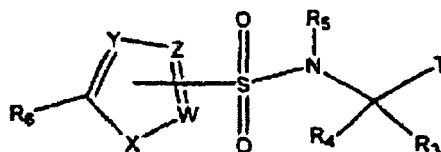
60 En aún otro aspecto, la invención provee el uso de los correspondientes de la invención en la preparación de un medicamento, especialmente uno útil para la inhibición de la producción de beta amiloide en un sujeto mamífero.

Los compuestos de la invención pueden ser utilizados en un método de tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (AD) en un sujeto mediante la administración de un compuesto de la invención al sujeto en una cantidad suficiente para atenuar los síntomas o la evolución de AD.

65 Estos y otros aspectos de la invención serán apreciables por alguien de habilidad en el oficio, en la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de la invención

La invención consiste de compuestos de Fórmula (1), sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en la preparación de medicamentos especialmente para la modulación de la producción de beta amiloide en sujetos en riesgo de, o el sufrimiento de, AD u otras enfermedades que resultan de niveles elevados de proteína beta amiloide en el cerebro. Los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables y/o hidratos o pro-medicamentos de estos, en donde:



R₁ y R₂ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, CF₃, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, fenil, fenil sustituido, y (CH₂)_n (1,3)dioxano, donde n es 2 a 5;

R₃ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido;

R₄ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, fenil(sustituido)alquilo, alquilo-OH, alquilo-OH sustituido, alquilo-O-bencilo (alquilo-O-Bn), alquilo-O-bencilo (alquilo-O-Bn) sustituido, alquilpiridil, alquilpiridil sustituido, alquilfuranil, alquilfuranil sulfanil, CH(OH)fenil, CH(OH)fenil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, N-sustituido-piperidinil, piperidinil, piperidinil sustituido, tetrahidrotiopiran, tetrahidrotiopiran sustituido, 2-indano, 2-indano sustituido, fenil, fenil sustituido, alquilo-NHR₇, y alquilo-NHR₇ sustituido; con la condición de que R₃ y R₄ no sean ambos hidrógeno;

R₇ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, bencil, bencil sustituido, alquilo-OH, alquilo-OH sustituido, alquilo-SR₈, o alquilo-SR₈ sustituido;

R₈ es alquilo, alquilo sustituido, bencil, o bencil sustituido;

o R₃ y R₄ pueden estar unidos para formar un anillo;

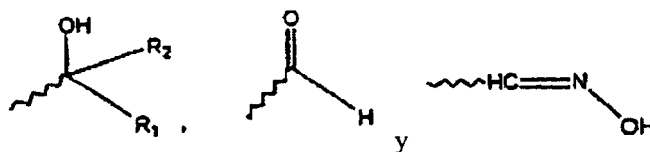
R₅ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, CH₂-cicloalquil, CH₂-cicloalquil sustituido, bencil, bencil sustituido, y CH₂CH₂QR₉,

Q es O, NH o S;

R₉ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, fenil, o fenil sustituido;

R₆ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y CF₃;

T es seleccionado del grupo que consiste de



W, Y y Z son independientemente seleccionados del grupo que consiste de C, CR₁₀ y N;

R₁₀ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno, con la condición de que al menos uno de W, Y y Z debe ser C;

X es seleccionado del grupo que consiste de O, S, SO₂, y NR₁₁;

R₁₁ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, bencil, bencil sustituido, fenil, y fenil sustituido; a condición de que cuando el compuesto contiene uno o más centros quirales, al menos uno de los centros quirales debe ser de estereoquímica-S.

ES 2 267 853 T3

El punto de fijación del anillo heterocíclico W-X-Y-Z-C al grupo SO₂ no es una limitación de la presente invención. Sin embargo, en una modalidad preferida, el anillo se fija al grupo SO₂ a través de un átomo de carbono. Sin embargo, el anillo puede ser fijado a través de los heteroátomos O, S, o N.

5 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y algunos de los compuestos pueden contener uno o más centros (quirales) asimétricos y pueden de esa manera dar origen a isómeros ópticos y diastereómeros. Mientras se muestran sin relación a la estereoquímica en la Fórmula (I), cuando los compuestos de Fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, al menos uno de los centros quirales es de estereoquímica-S. Más preferiblemente, el átomo de carbono en el que N, T, R₃ y R₄ se fijan, es de estereoquímica-S. De tal manera, la invención incluye tales isómeros ópticos y diastereómeros; así como los racémicos y resueltos, estereoisómeros enantioméricamente puros; así como otras mezclas de los estereoisómeros R y S, y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y pro-medicamentos de estos.

15 El término “alquilo” se utiliza en esta para referirse a grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal- y ramificada- que tienen uno a diez átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono y, más preferiblemente, uno a seis átomos de carbono; como se utiliza en esta, el término “alquilo inferior” se refiere a grupos hidrocarburos saturados de cadena lineal- y ramificada- alifáticos que tienen uno a seis átomos de carbono; “alqueni- nil” se pretende para incluir un grupo alquilo de cadena lineal- y ramificada- con al menos un enlace doble carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono, preferiblemente dos a seis átomos de carbono; grupo “alquinil” se pretende para cubrir grupos alquilo de cadena lineal- y ramificada- con al menos un enlace triple carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono, preferiblemente dos a seis átomos de carbono.

25 Los términos “alquilo sustituido”, “alqueni- nil sustituido”, y “alquinil sustituido” se refieren a alquilo, alqueni- nil, y alquinil como se describen recientemente que tienen desde uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO₂, amino, aril, heterocíclico, aril sustituido, heterocíclico sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonil, alquilcarboxi, alquilamino, ariltio. Estos sustituyentes pueden ser fijados a cualquier carbono de un grupo alquilo, alqueni- nil, o alquinil a condición de que la fijación constituya una fracción química estable.

30 El término “aril” se utiliza en esta para referir a un sistema aromático carboxílico, que puede ser un anillo sencillo, o anillos aromáticos múltiples fundidos o ligados juntos como aquel que al menos una parte de los anillos fundidos o ligados forme el sistema aromático conjugado. Los grupos aril incluyen, pero no se limitan a, fenil, naftil, bifeni- l, antril, tetrahidronaftil, fenantril, e indano.

35 El término “aril sustituido” se refiere al aril según se define recientemente, que tiene uno a cuatro sustituyentes del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alqueni- nil, alquinil, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonil, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio.

40 El término “bencil sustituido” se refiere a un grupo bencil, teniendo un sustituido sobre el anillo bencénico, uno a cinco sustituyentes del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, cicloalquilo, alqueni- nil, alquinil, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonil, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio.

45 El término “heterocíclico” se utiliza en esta para describir un monocíclico de 4- a 7-miembros estable o un anillo heterocíclico multicíclico estable que es saturado, parcialmente insaturado, o insaturado, y que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que incluye átomos de N, O, y S. Los átomos de N y S pueden ser oxidados. El anillo heterocíclico también incluye cualquier anillo multicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos arriba se funde a un anillo aril. El anillo heterocíclico puede ser fijado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono proporcionando que la estructura resultante sea químicamente estable. Tales grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperidinil, azepinil, pirrolidinil, imidazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, oxazolil, isoxazolil, morfolinil, indolil, quinolinil, tienil, furil, benzofuranil, benzotienil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfóxido, isoquinolinil, y tetrahidrotiopiran.

55 El término “heterocíclico sustituido” se utiliza en esta para describir el heterocíclico definido recientemente que tiene uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueni- nil, alqueni- nil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, alquiloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonil, alquilcarbonil sustituido, alquilcarboxi, alquilcarboxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, ariltio, o ariltio sustituido.

60 El término “cicloalquilo sustituido” se utiliza en esta para describir un anillo basado en carbono que tiene más de 3 átomos de carbono, el cual forma un anillo estable y que tiene desde uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquilo, alquilo sustituido, alqueni- nil, alqueni- nil sustituido, alquinil, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonil, alquilcarboxi, alquilamino, alquilamino sustituido, ariltio, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoalquil, y aminoalquil sustituido.

65 Donde los términos “alquilocicloalquilo sustituido”, “alquil-O-Bn sustituido”, “alquilpiridil sustituido”, “alquilfuranil sulfanil”, “alquilo sustituido NHR₇”, “alquilo-OH sustituido”, y “alquilo-SR₈ sustituido” son enumerados, la sustitución puede ocurrir en el grupo alquilo o sobre el compuesto base correspondiente.

Como se usa en la definición del grupo R_4 , un grupo N-piperidinil sustituido puede ser definido según sean los grupos heterocíclicos sustituidos. Particularmente entre sustituyentes deseables están los grupos N-alquilo-, N-aril-, N-acil-, y N-sulfonil piperidinil. Un particularmente grupo apropiado N-acil-piperidinil es N-t-butiloxicarbonoil (BOC)-piperidina. Sin embargo, otros sustituyentes apropiados pueden ser fácilmente identificados por alguien de habilidad en el oficio.

El término "alcoxi" se utiliza en esta para referirse al grupo OR, donde R es alquilo o alquilo sustituido. El término "ariloxi" se utiliza en esta para referirse al grupo OR, donde R es aril o aril sustituido. El término "alquilcarbonil" se utiliza en esta para referirse al grupo RCO, donde R es alquilo o alquilo sustituido. El término "alquilcarboxi" se utiliza en esta para referirse al grupo COOR, donde R es alquilo o alquilo sustituido. El término "aminoalquil" se refiere a ambas aminas secundarias y terciarias en donde los grupos alquilo o alquilo sustituido, que contiene uno a ocho átomos de carbono, que pueden ser tanto iguales como diferentes y el punto de fijación es sobre el átomo de nitrógeno.

El término "halógeno" se refiere a Cl, Br, F, o I.

El término estructura "anillo", por ejemplo, cuando R_3 y R_4 pueden formar una estructura de anillo, incluye una estructura monocíclica, una estructura ciclo en puente, y estructuras de ciclo fundidas, a menos que el tipo de estructura de anillo se especifique de otra manera.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en la forma de sales derivadas de ácidos o bases farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables. Estas sales incluyen, pero no se limita a, las siguientes sales con ácidos orgánicos e inorgánicos tales como acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, toluenosulfónico y de manera similar ácidos aceptables conocidos, y mezclas de estos. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio (por ejemplo, hidróxido de sodio), potasio (por ejemplo, hidróxido de potasio), calcio o magnesio.

Estas sales, así como otros compuestos de la invención pueden ser en la forma de ésteres, carbamatos y otras formas convencionales "pro-medicamento", que, cuando se administra en tal forma, convierte a la fracción activa *in vivo*. En una modalidad preferida durante la presente, el pro-medicamento es éster. Ver, por ejemplo, B. Testa y J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

En una modalidad particularmente deseable, los compuestos de Fórmula (I) son tiofenosulfonamidas, y más deseablemente, 5-halo tiofenosulfonamidas, y más deseablemente, 5-halo tiofeno sulfonamidas con β -ramificados en la cadena lateral de un alcohol primario. De tal manera, con respecto a la Fórmula (I), el compuesto de la invención deseablemente tiene una estructura en la que X es S, W es C (o CR_{10}), Y es C (o CR_{10}) y Z es C (o CR_{10}), y la sulfonamida se fija al C_2 del anillo tiofeno. Más deseablemente, X es S, W es C (o CR_{10}), Y es C (o CR_{10}), Z es C (o CR_{10}) y R_6 es un halógeno. Más deseablemente, X es S, X es C, W es C, Y es C, Z es C, R_6 es un halógeno, y T es C (OH) R_1R_2 , donde R_1 y R_2 son un hidrógeno, R_3 es H, R_4 es un alquilo inferior de estereoquímica-S, y R_5 es H. En ensayos de selección preliminares *in vitro* e *in vivo*, se han encontrado que los compuestos de estas estructuras tienen inesperadamente actividad inhibitoria de beta-amiloide buena, y en muchos casos, mejor actividad que los compuestos de Fórmula (I) que tienen otros heterociclos (por ejemplo, furanos, donde X es O). Sin embargo, otros compuestos de Fórmula (I) también son útiles para los propósitos descritos en esta.

Por ejemplo, en otra modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son furansulfonamidas, en los que X es O, W es C, Y es C, y Z es C. En una modalidad particularmente deseable, las furansulfonamidas de Fórmula (I) son además caracterizadas por β -ramificados en la cadena lateral de un alcohol primario. De tal manera, con respecto a la Fórmula (I), en estos compuestos T es C (OH) R_1R_2 , en los que R_1 y R_2 son un hidrógeno, R_3 es H, R_4 es un alquilo inferior de estereoquímica-S, R_5 es H y R_6 es halógeno.

En aún otra modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son caracterizados por ser sulfonamidas de Fórmula (I), que tienen β -ramificados en la cadena lateral del grupo del alcohol primario. De tal manera, con respecto a la Fórmula (I), en estos compuestos T es C (OH) R_1R_2 , R_1 y R_2 son un hidrógeno, R_3 es H, R_4 es un alquilo inferior de estereoquímica-S, y R_5 es H.

Estos y los otros compuestos de la invención pueden ser preparados siguiendo los Esquemas ilustrados abajo.

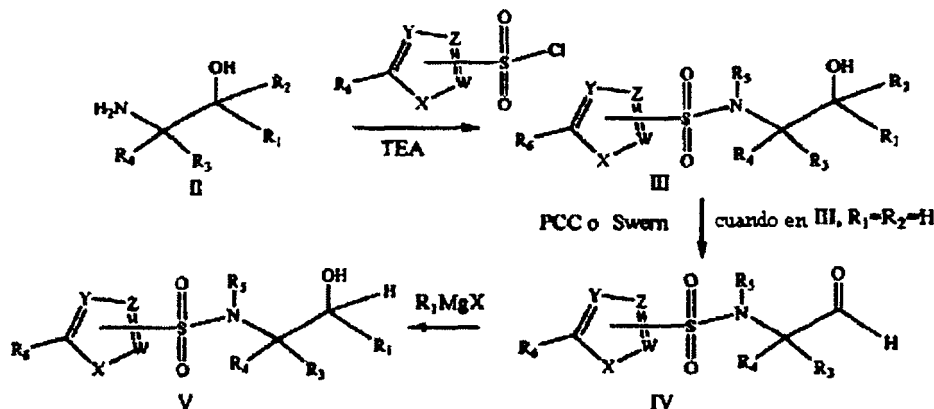
Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados en un número de modos conocidos por alguien de habilidad en el oficio de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados utilizando los métodos descritos abajo, junto con métodos sintéticos conocidos en los oficios de material sintético orgánico o variaciones de estos métodos por alguien de habilidad en el oficio. (Ver, generalmente, *Comprehensive Organic Synthesis*, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991); *Comprehensive Organic Chemistry*, "The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", ed. J.F. Stoddard, Pergamon Press, New York (1979)). Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos delineados abajo.

ES 2 267 853 T3

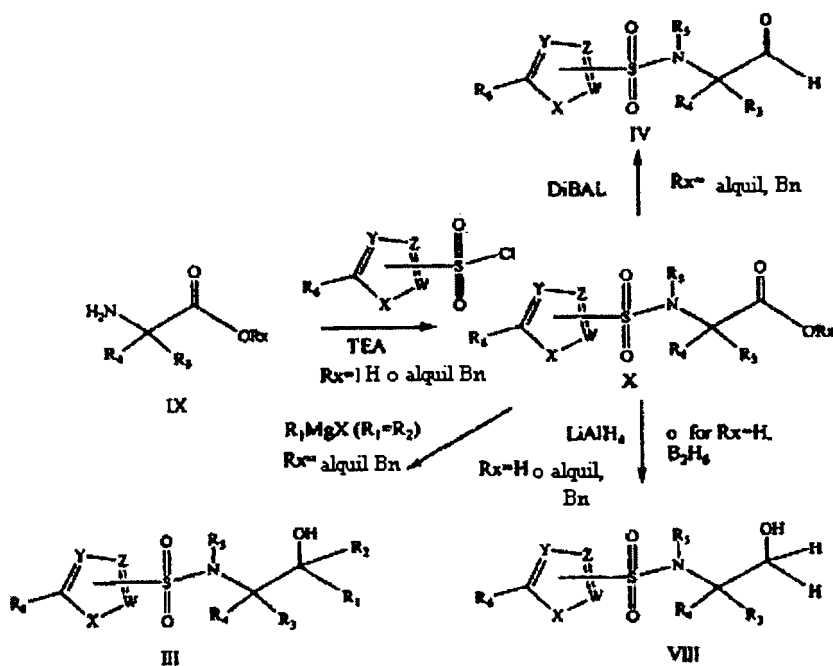
Un primer método de preparación consiste en la reacción de un 2-aminoalcohol II con el sulfonyl haluro apropiado en la presencia de una base tal como trietilamina (TEA) y en un apropiado solvente para proporcionar los compuestos de Fórmula III. Para los compuestos donde R_2 y R_1 son un hidrógeno, la oxidación del alcohol primario N-sulfonyl con clorocromato de piridinio (PCC) o bajo condiciones de Swern luego se facilita el correspondiente aldehído IV que se puede hacer reaccionar con los reactivos de Grignard (R_1MgX , donde R es un radical orgánico y X es un halógeno) para proporcionar los alcoholes secundarios V como una mezcla de diastereómeros que pueden ser separados por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Esquema 1).

Esquema 1



Un segundo método de preparación involucra la reacción de un α -aminoácido o éster IX con el apropiado sulfonyl haluro en la presencia de una base tal como trietilamina y en un apropiado solvente para proporcionar los compuestos de Fórmula X (Esquema 2). El ácido N-sulfonyl X intermediario ($R_x=H$) puede convertirse en el correspondiente alcohol primario VIII ($R_1=R_2=H$) utilizando una metodología estándar tal como $LiAlH_4$, B_2H_6 o cloruro cianúrico/ $NaBH_4$. El éster N-sulfonyl X intermediario ($R_x=alquilo, Bn$) también puede ser reducido al correspondiente alcohol primario VIII ($R_1=R_2=H$) utilizando una metodología estándar tal como $LiAlH_4$. Como alternativa, el éster N-sulfonyl X intermediario ($R_x=alquilo, Bn$) puede convertirse al aldehído IV con DiBAL. Finalmente, el éster N-sulfonyl X intermediario ($R_x=alquilo, Bn$) puede hacerse reaccionar con 2 equivalentes del reactivo de Grignard para proporcionar los alcoholes terciarios III con $R_1=R_2$. Como alternativa, para los alcoholes terciarios III con R_1 no igual a R_2 , la amida Weinreb correspondiente (ver el Esquema 10) del ácido N-sulfonyl puede prepararse y posteriormente reaccionar con R_1MgX y R_2MgX . Para los compuestos de formula X ($R_x=H$) que tienen un centro asimétrico en el carbono α -aminoácido, los enantiómeros puros pueden obtenerse por procedimientos de resolución estándar que emplean re-cristalización de sales formadas con varias bases quirales.

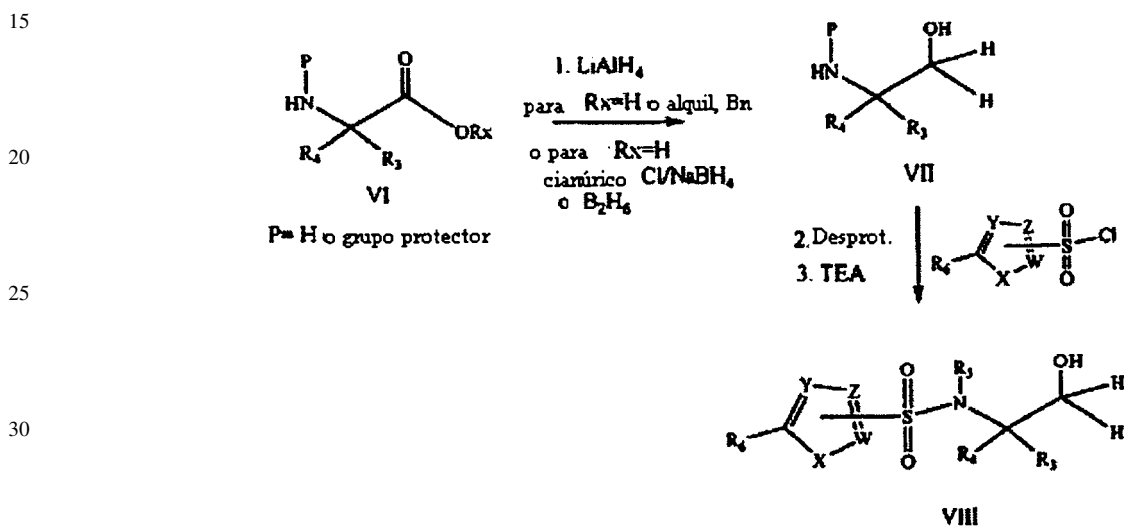
Esquema 2



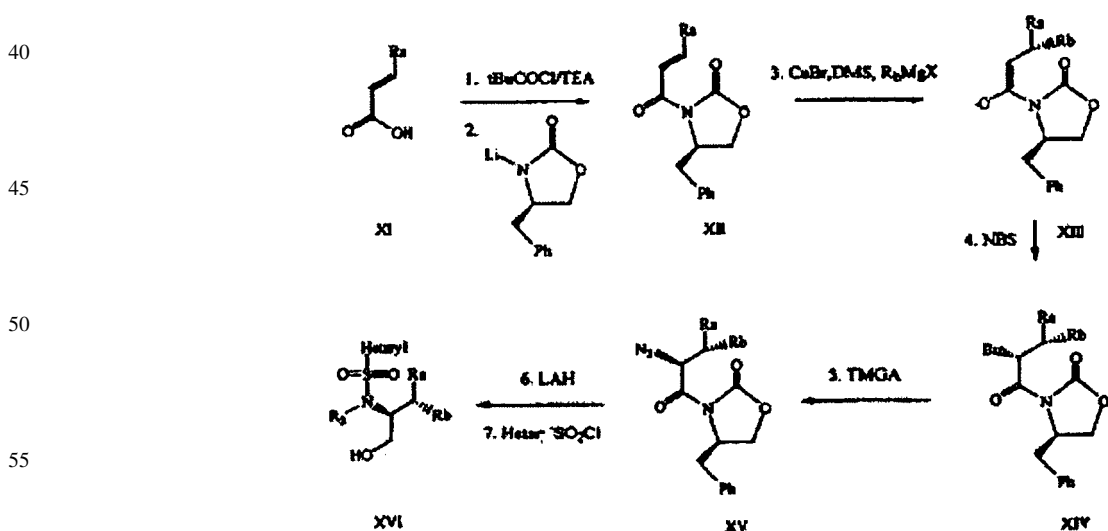
ES 2 267 853 T3

En una variación del segundo método para preparar los alcoholes primarios, un α -aminoácido o éster (o N-protegido derivado de estos) VI primero se convierte al correspondiente 2-aminoalcohol VII primario (utilizando la metodología delineada en los párrafos previos), que posteriormente, después de la desprotección (si es necesario), se hace reaccionar con el apropiado sulfonil haluro (Esquema 3) para proporcionar los compuestos de Fórmula VIII. Para la preparación de compuestos derivados de α -aminoácidos no naturales que contienen beta-ramificación en la cadena lateral del aminoácido, un método de preparación basado en el trabajo de Hruby (Tet. Lett. **38**: 5135-5138 (1997)) es delineado en el Esquema 4. Esta ruta conlleva a la formación de la α, β - amida insaturada XII del auxiliar quiral Evans a partir de un ácido α, β -insaturado XI, seguido por la adición del conjugado de un organocuprato, la captura del anión enolato resultante XIII con NBS, el desplazamiento del bromuro XIV con anión azida (proporcionado por azida de tetrametilguanidina (TMGA)) para proporcionar XV, seguido por la reducción del alcohol 2-amino y subsiguiente la sulfonilación para proporcionar el compuesto blanco XVI. En los Esquemas 1 a 4, R_5 es H.

Esquema 3

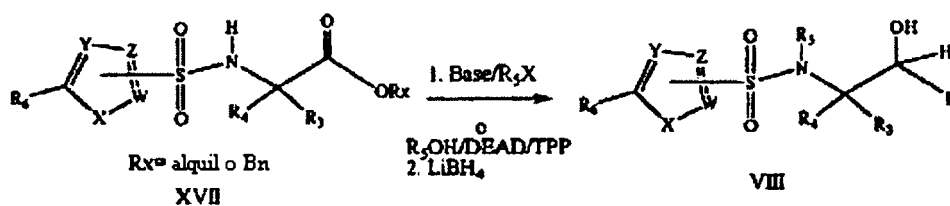


Esquema 4



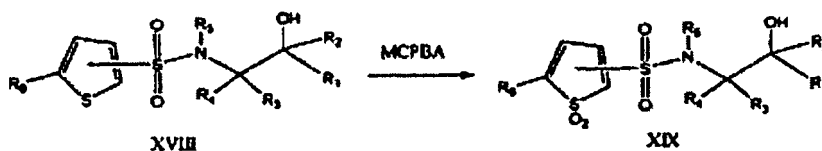
Para la preparación de las sulfonamidas N-alkiladas VIII (R_5 =alquilo etc.), el éster sulfonamida XVII puede ser N-alkilado por el tratamiento con una base apropiada tal como carbonato de potasio seguido por el agente de alquilación R_5X o empleando las condiciones Mitsunobu ($R_5OH/DEAD$, TPP). La reducción de $LiBH_4$ del éster de sulfonamida N-alkilada suministrando la sulfonamida N-alkilada en las series del alcohol primario VIII (Esquema 5). Estos alcoholes primarios VIII pueden convertirse a los alcoholes secundarios V o series aldehído IV por química que ha sido delineada arriba. Como alternativa, los ésteres sulfonamida N-alkilada, o sus amidas Weinreb correspondientes, pueden tratarse con reactivos de Grignard para proporcionar los alcoholes terciarios N-alkilados III.

Esquema 5



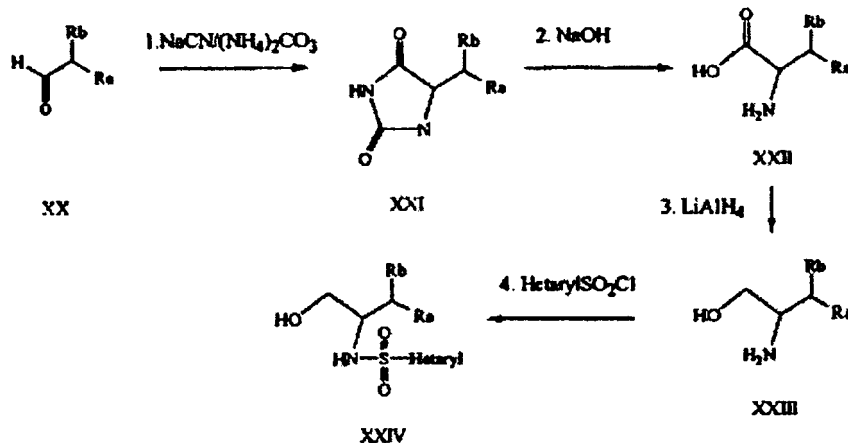
15 Cuando el heterociclo fijado a la sulfonamida en los alcoholes de arriba es tiofeno, la sulfona derivada correspondiente XIX puede ser obtenida por oxidación del compuesto tiofeno XVIII con MCPBA (Esquema 6).

Esquema 6



30 Una preparación alterna de sulfonamidas derivadas de 2-aminoalcoholes no naturales utiliza la modificación Bucherer de la síntesis α -aminoácido Strecker (Esquema 7). En esta ruta, un aldehído XX se hace reaccionar con el anión cianuro y el carbonato de amonio para proporcionar la hidantoina XXI, que se hidroliza en el α -aminoácido XXII. Este compuesto luego se reduce a XXIII y se somete a sulfonilación para proporcionar los compuestos deseados de Fórmula XXIV.

Esquema 7



ES 2 267 853 T3

Para las sulfonamidas derivadas de los 2-aminoalcoholes que contienen un heteroátomo N o O en la cadena lateral, ha sido diseñada una ruta iniciando de la D-serina (Esquema 8). En esta ruta, la D-serina XXV es primero sulfonilada a XXVI y

5

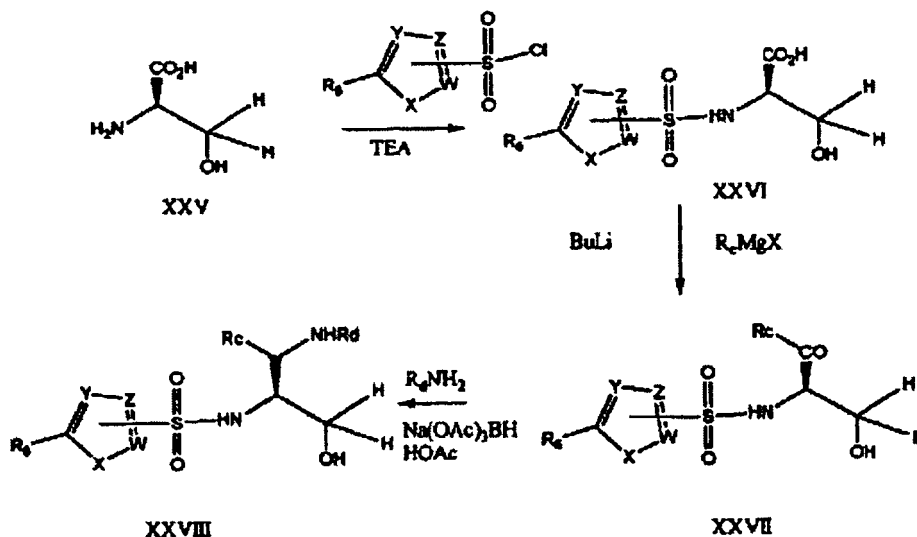
Esquema 8

10

15

20

25



30

posteriormente se convierte en la cetona XXVII, que se amina reductivamente a los compuestos objetivo de Fórmula XXVIII.

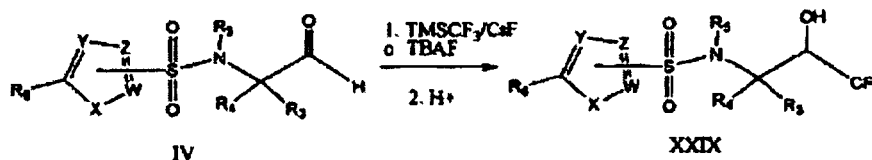
35

Para las sulfonamidas derivadas de 2-aminoalcoholes en las series de alcoholes secundarias con $R_1=H$ y $R_2=CF_3$ (compuesto XXIX), se ha diseñado un método de preparación que se muestra en el Esquema 9 iniciando a partir del aldehído IV (preparado como en el Esquema 1).

40

Esquema 9

45



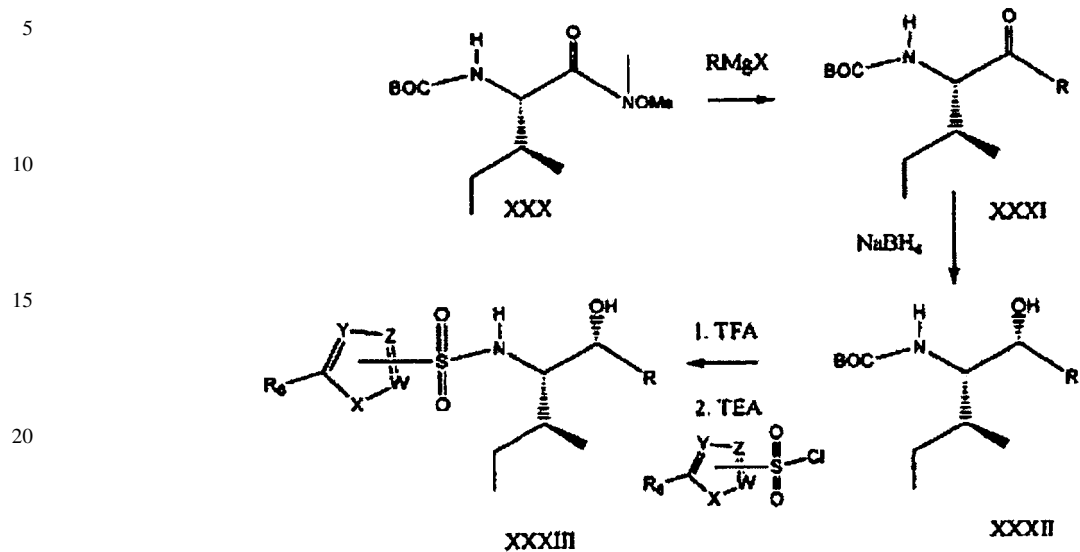
50

Como se ha mencionado en la sección concerniente al Esquema 1, la preparación de sulfonamidas derivadas de 2-aminoalcoholes en las series de alcohol secundario V resulta en la formación de una mezcla diastereomérica. Un método alternativo de preparación de estos compuestos que resulta en la producción de un diastereómero puro se muestra en el Esquema 10 para compuestos derivados a partir de la L-isoleucina. Este método, que utiliza química previamente empleada por Roux (Tetrahedron **50**: 5345-5360 (1994)), consiste en la adición de reactivos de Grignard a la amida Weinreb XXX (derivada del α -aminoácido requisito) seguido por la reducción estereoespecífica de la cetona XXXI para proporcionar un 2-amino alcohol N-prottegido diastereomérico sencillo XXXII. La desprotección de este compuesto seguido por la reacción con cloruros de sulfonyl suministra los alcoholes secundarios sulfonamida diastereoméricos puros de Fórmula XXXIII.

60

65

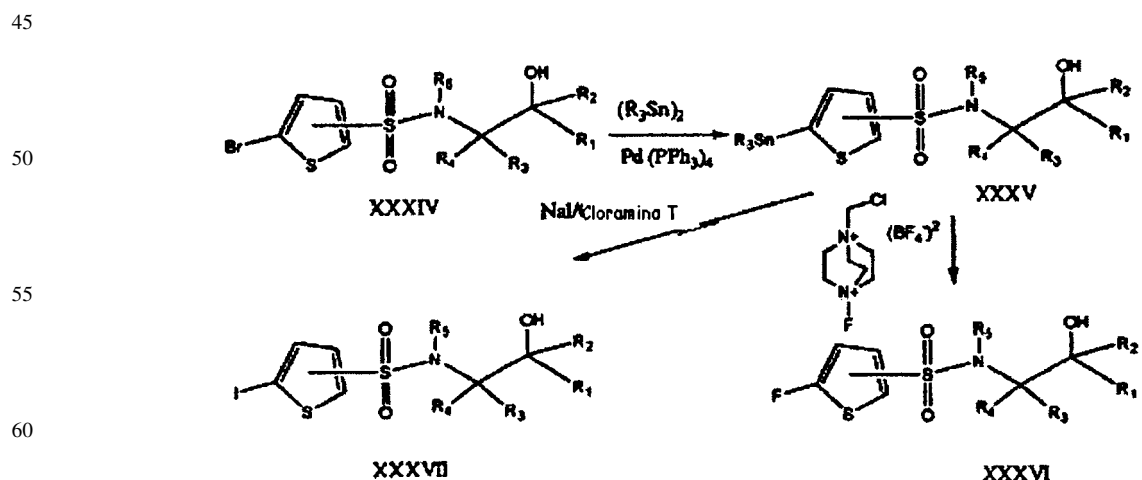
Esquema 10



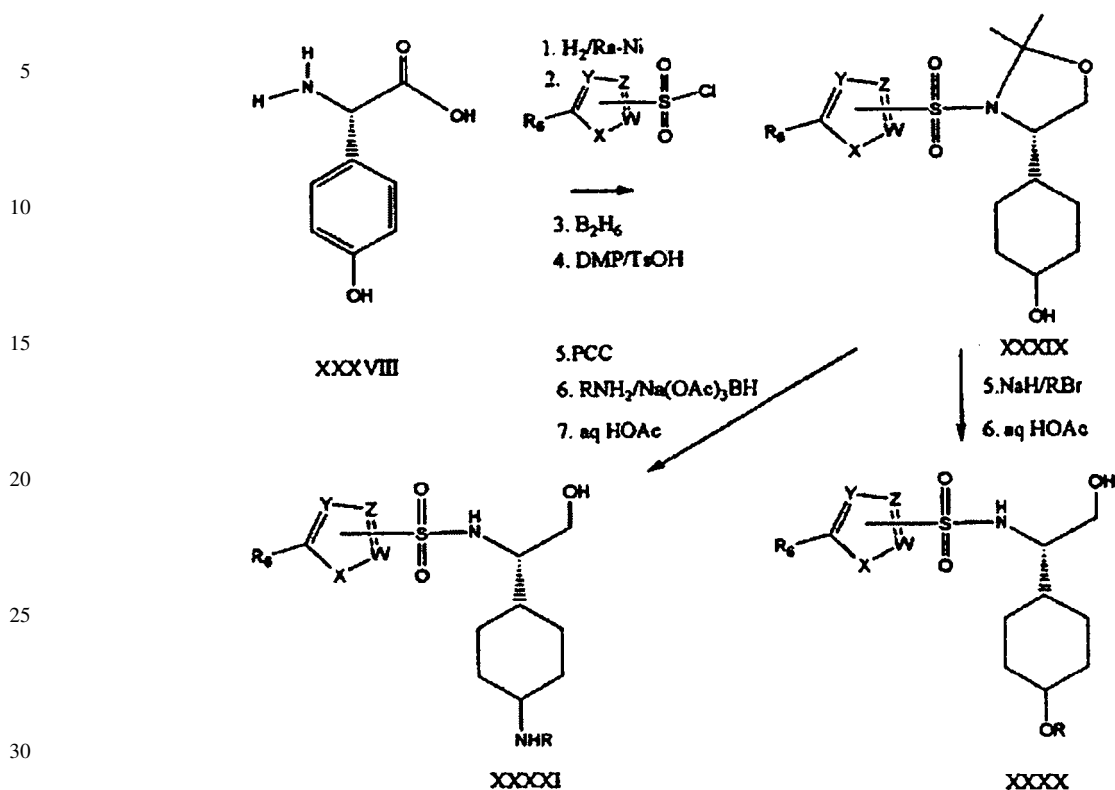
30 Cuando el heterociclo fijado a la sulfonamida en los alcoholes arriba es tiofeno, los derivados 5-yodo y 5-fluoro-tiofeno correspondientes pueden obtenerse por la conversión del 5-bromo-tiofeno derivado XXXIV (obtenido como en el Esquema 1) en un 5-trialquiltin-tiofeno intermediario XXXV puede convertirse en tanto el 5-yodotiofeno (XXXVII) por tratamiento con yoduro de sodio y cloramina T como el análogo 5-fluoro-tiofeno (XXXVI) por tratamiento con SELECTFLUOR™ (Aldrich Chemical Co) (Esquema 11).

35 Las sulfonamidas derivadas del ciclohexilglicinol sustituido por grupos alcoxi y amino en la posición 4 del anillo ciclohexano puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en esta (Esquema 12). Esta ruta conlleva a la hidrogenación inicial del 4-L-hidroxifenilglicina XXXVIII, seguido por la sulfonilación, reducción del ácido carboxílico con diborano y formación de la N, O-acetonido XXXIX. El 4-hidroxi acetónido XXXIX luego es O-alkilada utilizando hidruro de sodio y un agente de alquilación tal como un bromuro de alquilo o de bencil. Esto es seguido por el retiro del grupo protector por tratamiento con ácido acuoso para proporcionar los derivados 4-éter de Fórmula XXXX. Como alternativa, el 4-hidroxi acetónido XXXIX puede oxidarse a la 4-cetona que puede ser aminada reductivamente y desprotegida para proporcionar los análogos 4-amino correspondientes de Fórmula XXXXI.

Esquema 11



Esquema 12

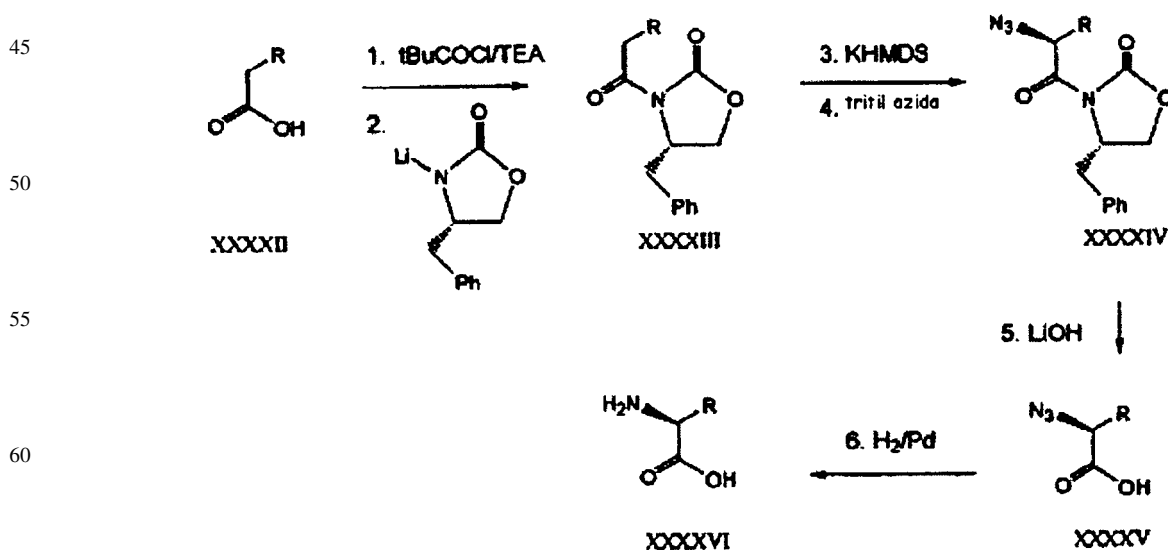


35

40

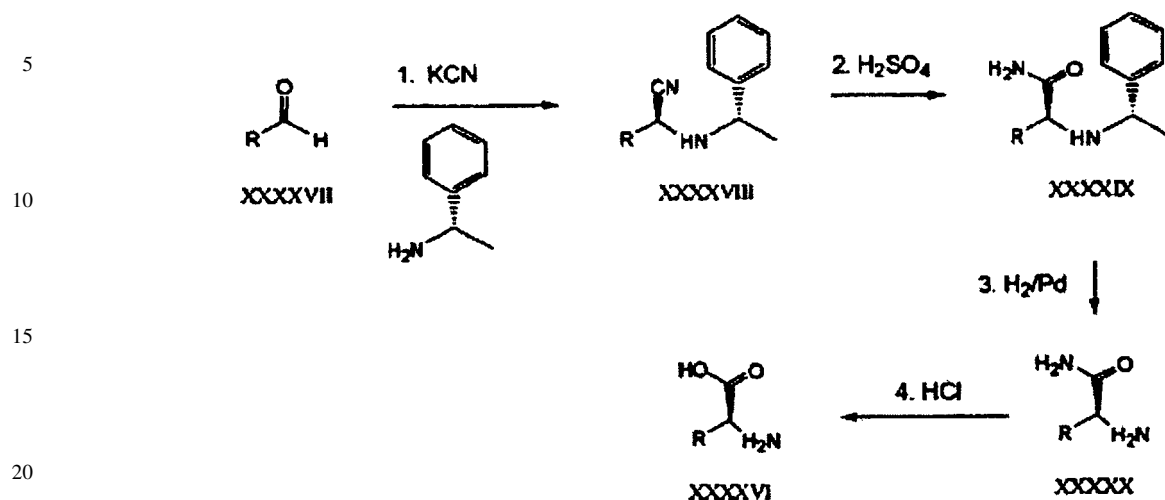
Otro método de la preparación de alcoholes N-sulfonyl 2-amino puros quiralmente derivados de α -aminoácidos se diseña en el Esquema 13. Este método involucra la construcción de un auxiliar quiral Evans oxazolidona XXXXIII de XXXXII, que luego se convierte en el enolato correspondiente y aminada electrofílicamente con azida trisil para proporcionar la clave intermediaria XXXXIV (J. Am. Chem. Soc. **109**: 6881-6883 (1987)). La azida intermediaria XXXXIV luego se hidroliza al ácido α -azido XXXXV y se reduce al α -aminoácido puro XXXXVI quiralmente que puede convertirse a los alcoholes N-sulfonyl 2-amino correspondientes por métodos previamente descritos arriba (por ejemplo el Esquema 2).

Esquema 13



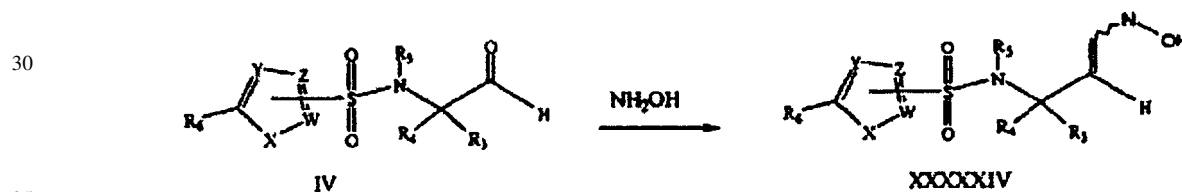
Finalmente, los α -aminoácidos puros XXXXVI quiralmente, uno de los posibles precursores sintéticos de alcoholes N-sulfonyl 2-amino quirales según se menciona arriba, también puede prepararse utilizando una variante asimétrica de la síntesis α -aminoácido Strecker como se muestra en el Esquema 14 (J. Org. Chem. **54**:1055-1062 (1989)).

Esquema 14



25 Oximas XXXXXIV se pueden derivar de los aldehídos correspondientes IV por una metodología estándar como se reseña en el Esquema 15.

Esquema 15



Métodos de Uso

40 Los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la producción de beta amiloide. En estudios preliminares utilizando ensayos específicos de proteasa, se han mostrado que los compuestos ejemplares de Fórmula (I) presentan inhibición específica con respecto a la actividad de la proteasa. De tal manera, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y prevención de una variedad de condiciones en los que la modulación de los niveles beta amiloide proporciona un beneficio terapéutico. Tales condiciones incluyen, por ejemplo, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, amiloidosis sistémica, Enfermedad de Alzheimer (AD), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, miositis de cuerpos de inclusión, síndrome de Down, entre otras.

45 En adición, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser utilizados en la generación de reactivos útiles en el diagnóstico de condiciones asociadas con niveles anormales de beta amiloide. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser utilizadas para generar anticuerpos, que serían útiles en una variedad de ensayos de diagnóstico. Métodos para la generación de anticuerpos monoclonal, policlonal, recombinante, y sintético o fragmentos de estos, son conocidos por aquellos de habilidad en el oficio. (Ver, por ejemplo, E. Mark y Padlin, "Humanization of Monoclonal Antibodies", Chapter 4, *The Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 113, The Pharmacology de Monoclonal Antibodies, Springer-Verlag (June, 1994); Kohler y Milstein y las muchas modificaciones conocidas de estos; International Patent Publication No. WO/86/01533; British Patent Application Publication No. GB2188638A; Amit *et al.*, *Science*, **233**:747-753 (1986); Queen *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, **86**:10029-10033 (1989); International Patent Publication No. WO90/07861; y Riechmann *et al.*, *Nature*, 332:323-327 (1988); Huse *et al.*, *Science*, **246**:1275-1281 (1988)). Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) ellos mismos pueden ser utilizados en dichos ensayos de diagnóstico. Independientemente de los reactivo seleccionado (por ejemplo, anticuerpo o compuesto de Fórmula (I)), formatos de diagnóstico apropiados que incluyen, por ejemplo, radioinmunoensayos y ensayos con sustancias inmunoabsorbentes unidas a enzimas (ELISAs), son conocidos por aquellos de habilidad en el oficio y no son una limitación sobre esta modalidad de la invención.

60 La actividad inhibitoria de la beta amiloide de muchos de los compuestos de la presente invención se ha determinado utilizando el Ensayo de Liberación del Represor (RRA). Ver, Tabla 23 abajo. Un compuesto se considera activo en RRA si este conduce por lo menos a un incremento de 1.5 veces en la actividad de luciferasa a 20 μ M y es no-tóxico.

Adicionalmente, métodos de selección *in vivo*, celular, y célula-libre para detectar los inhibidores de la producción de beta amilode son conocidos en el oficio. Tales ensayos pueden incluir radioinmunoensayos y ensayo con sustancias inmunoabsorbentes unidas a enzimas (ELISA), entre otros. Ver, por ejemplo, P.D. Mehta, *et al.*, Techniques in Diagnostic Pathology, vol. 2, eds., Bullock *et al*, Academic Press, Boston, pages 99-112 (1991), International Patent Publication No. WO 98/22493, European Patent No. 0652009, US Patent No. 5,703,129 y US Patent No. 5,593,846. La selección de un ensayo de selección apropiado *in vitro* o *in vivo* no es una limitación de la presente invención.

Formulación Farmacéutica

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados a un sujeto por cualquier ruta deseable, tomando en cuenta la condición específica para lo que esto ha sido seleccionado. Por sujeto se entiende cualquier mamífero apropiado, que incluye humanos, animales domésticos (por ejemplo, caninos y felinos), y ganado, que se ha reconocido como que tiene o en riesgo de tener una o más de las condiciones para que la modulación de los niveles beta amiloide de condiciones humanas y veterinarias. Según se usa en esta, "prevención" abarca prevención de síntomas en un sujeto quien ha sido identificado en riesgo para la condición, pero aún no ha sido diagnosticado con la misma y/o quien aún no ha presentado ninguno de los síntomas de estas.

Estos compuestos pueden ser entregados o administrados por cualquier ruta apropiada de entrega, por ejemplo, oral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, sublingual, intracraneal, epidural, intratraqueal, rectal, vaginal, entre otras. Más deseablemente, los compuestos son entregados vía oral o por una ruta parenteral apropiada. Los compuestos pueden ser formulados en combinación con excipientes farmacéuticos convencionales que son fisiológicamente compatibles. Opcionalmente, uno o más de los compuestos de la invención pueden ser mezclados con otros agentes activos.

Excipientes compatibles fisiológicamente apropiados pueden ser fácilmente seleccionados por alguien de habilidad en el oficio. Por ejemplo, excipientes sólidos apropiados incluyen, entre otros, uno o más sustancias que también pueden actuar como lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, ayudantes de compresión, aglutinantes o agentes desintegrantes de tableta o un material de encapsulación. En polvos, el excipiente es un sólido finamente dividido, que es preparado con el ingrediente activo finamente dividido. En tabletas, el ingrediente activo se mezcla con un excipiente que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones apropiadas y se compacta en la forma y tamaño deseado. Los polvos y tabletas preferiblemente contienen hasta 99% del ingrediente activo. Excipientes sólidos apropiados incluyen, por ejemplo, almidón, azúcares (que incluye, por ejemplo, lactosa y sacarosa), fosfato dicalcio, celulosa (que incluye, por ejemplo, celulosa microcristalina, metil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio), y caolín.

Los excipientes líquidos pueden ser utilizados en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede disolverse o suspenderse en un excipiente líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El excipiente líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos apropiados tales como solubilizantes, emulsificantes, soluciones reguladoras, agentes de suspensión, agentes de engrosamiento, reguladores de viscosidad, estabilizadores u osmo-reguladores. Ejemplos de excipientes líquidos apropiados para administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos mencionados arriba por ejemplo derivados de celulosa, preferiblemente solución carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de maíz, aceite de cacahuete, y aceite de ajonjolí fraccionados). Para administración parenteral el excipiente también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropil. Se utilizan excipientes líquidos estériles en composiciones en forma de líquido estéril para administración parenteral.

Opcionalmente, los aditivos usualmente empleados en la preparación de composiciones farmacéuticas pueden ser incluidos en las composiciones de la invención. Tales componentes incluyen, por ejemplo, edulcorantes u otros agentes aromatizantes, agentes de coloración, preservativos, y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden ser utilizadas mediante, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Soluciones estériles también pueden ser administradas vía intravenosa. La administración oral puede ser tanto líquida como en forma de composición sólida.

Preferiblemente la composición farmacéutica es en una forma de unidad de dosificación, por ejemplo como tabletas o cápsulas. En dicha forma, la composición se sub-divide en una dosis de unidad que contiene cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación de unidad pueden ser composiciones empacadas, por ejemplo polvos empacados, viales, ampollas, jeringas pre-llenas o bolsitas que contienen líquidos. La forma de dosificación de unidad puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta por si misma, o puede tener el número apropiado de cualquiera de las composiciones en una forma empacada.

Como se describe en esta, una cantidad útil terapéuticamente o profilácticamente de un compuesto de la invención es aquella cantidad de un compuesto que atenúa los síntomas de la enfermedad, por ejemplo, AD, o que previene los principios de los síntomas, o los principios de síntomas más severos. Generalmente, una dosis individual (i.e.,

ES 2 267 853 T3

por unidad, por ejemplo, tableta) de un compuesto de la invención puede estar en el rango desde aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a aproximadamente 10 g/kg, más preferiblemente 10 mg/kg a aproximadamente 5 g/kg, y más preferiblemente aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg. Deseablemente, estas cantidades son proporcionadas sobre una base diaria. Sin embargo, la dosificación para ser utilizada en el tratamiento o prevención de un déficit cognitivo específico u otra condición puede ser subjetivamente determinada por el asistente médico. Las variables involucradas incluyen el déficit cognitivo específico y tamaño, edad y respuesta patrón del paciente. Por ejemplo, basados en el perfil de actividad y potencia de los compuestos de esta invención, una dosis inicial de aproximadamente 10 mg por día con incremento gradual en la dosis diaria a aproximadamente 200 mg por día puede proporcionar el deseado nivel de dosificación en el humano.

Como alternativa, el empleo de dispositivos de liberación controlada puede ser deseable, con el fin de evitar la necesidad para que el paciente tome medicaciones sobre una base diaria. "Liberación Controlada" se define como detener la entrega de un agente activo, i.e., un compuesto de la invención, hasta después de la colocación en un ambiente de entrega, seguido por una liberación controlada del agente en un tiempo retrasado. Aquellos de habilidad en el oficio conocen dispositivos de liberación controlada apropiados. Ejemplos de dispositivos de liberación controlada apropiados incluyen, por ejemplo, hidrogeles (ver, por ejemplo, Patente US Nos. 5,266,325; 4,959,217; y 5,292,515), una bomba osmótica, tal como se describe por Alza (Patente US No. 4,295,987 y Patente US No. 5,273,752) o Merck (Patente Europea No. 314,206), entre otros; materiales membrana hidrofóbica, tal como etilometacrilato (EMA) y etilenevinilacetato (EVA); sistemas de polímero bioabsorbente (ver, por ejemplo, Publicación de la Patente Internacional No. WO 98/44964, Bioxid y Cellomeda; Patente US No. 5,756,127 y Patente US No. 5,854,388); se han descrito otros dispositivos de implante bioabsorbente por estar compuestos de, por ejemplo, poliésteres, polianhídridos, o copolímeros de ácido láctico/ácido glicólico (ver, por ejemplo, Patente US No. 5,817,343 (Alkermes Inc.)). Para utilizar en tales dispositivos de liberación controlada, los compuestos de la invención pueden ser formulados según se describe en esta.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son proporcionados para ilustrar la producción y actividad de compuestos representativos de la invención y para ilustrar su desempeño en un ensayo de selección. Alguien de habilidad en el oficio apreciará que a pesar de que los reactivos y condiciones específicas son delineados en los siguientes ejemplos, estos reactivos y condiciones no son una limitación en la presente invención.

Ejemplo 1

3-Bromo-5-cloro-N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida

A una solución de (S)-(+)-isoleucinol (23 mg, 0.2 mmol) en THF (3 mL) se le adicionó trietilamina (46 μL , 0.24 mmol) y 3-bromo-5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (59.2 mg, 0.2 mmol). La solución se agitó por 8 - 16 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1.5 mL) y se purificó mediante RP-HPLC1 semi-preparativa para dar el Ejemplo 1 (20.3 mg).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 1-7, Tabla 1) se prepararon utilizando 3-bromo-5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro, 5-bromotiofeno-2-sulfonil cloruro, 3-bromo-2-clorotiofeno-5-sulfonil cloruro, 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro, 2,5-diclorotiofeno-3-sulfonil cloruro, 2,3-diclorotiofeno-5-sulfonil cloruro, y 2-tiofenosulfonil cloruro y siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 1.

TABLA 1

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

RSO ₂ Cl	(S)-(+)-isoleucinol
3-bromo-5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro	Ejemplo 1 (377 M+H); 3.25 min
5-bromotiofeno-2-sulfonil cloruro	Ejemplo 2 (344 M+H); 3.01 min
3-bromo-2-clorotiofeno-5-sulfonil cloruro	Ejemplo 3 (378 M+H); 3.35 min
5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro	Ejemplo 4 (298 M+H); 2.97 min
2,5-diclorotiofeno-3-sulfonil cloruro	Ejemplo 5 (332 M+H); 3.18 min
2,3-diclorotiofeno-5-sulfonil cloruro	Ejemplo 6 (332 M+H); 3.33 min
2-tiofenosulfonil cloruro	Ejemplo 7 (264 M+H); 2.35 min

ES 2 267 853 T3

Ejemplo 8

5-Cloro-N-[(S)-1-(hidroximetil-2-metilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida

5 A una solución de L-valinol (25.8 mg, 0.25 mmol) en THF (3 mL) se le adicionó trietilamina (58 μ L, 0.3 mmol) y 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (54 mg, 0.25 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1.5 mL) y se purificó mediante RP-HPLC1 semi-preparativa para dar el Ejemplo 8 (19.5 mg).

10 Los siguientes compuestos (Ejemplos 8-10, Tabla 2) se prepararon utilizando 5-tiofeno-2-sulfonil cloruro y 5-bromotiofenosulfonil cloruro con L-valinol y D-valinol y siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 8.

TABLA 2

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

15

	RSO ₂ Cl	
Amina	5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro	5-bromotiofeno-2-sulfonil cloruro
20 L-valinol	Ejemplo 8 (284 M+H); 2.70 min	Ejemplo 9 (330 M+H); 2.75 min
D-valinol		Ejemplo 10 (330 M+H); 2.75 min

25

Ejemplo 11

4,5-Dibromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil-2-metilpropil)] tiofeno-2-sulfonamid

30 A una solución de (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol (20.6 mg, 0.2 mmol) en THF (3 mL) se le adicionó trietilamina (46 μ L, 0.24 mmol) y 4,5-dibromotiofeno-2-sulfonil cloruro (68 mg, 0.2 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 h, el solvente se retiró y el residuo se purificó mediante RP-HPLC1 para dar el Ejemplo 11 (49.6 mg).

TABLA 3

35

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

	NH ₂ CH(R ₁)CH ₂ OH
40 RSO ₂ Cl	(S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol
4,5-dibromotiofeno-2-sulfonil cloruro	Ejemplo 11 (408 M+H); 3.22 min

45

Ejemplo 12

5-Cloro-N-[(1S)-1-ciclohexilo-2-hidroxietyl] tiofeno-2-sulfonamida

50

A. Parte 1

A una solución de L-ciclohexilo-glicina (48.5 mg, 0.25 mmol) en THF (2 mL) se le adicionó hidruro de litio aluminio (1 M solución en THF) (0.8 mL, 0.8 mmol) y la solución se calentó a 60°C por 4 h. La solución se agitó a 25°C por 8 a 16 horas. La reacción se apagó por la adición de agua (45 μ L), hidróxido de sodio acuoso 15% (45 μ L) y agua (105 μ L) con agitación vigorosa entre cada adición. La mezcla luego se filtró y concentró.

55

B. Parte 2

60 A una solución del residuo de la Parte 1 en THF (3 mL) se le adicionó trietilamina (69 μ L, 0.50 mmol) y 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (54.3 mg, 0.25 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 h, el solvente se retiró y el residuo se purificó mediante RP-HPLC1 para dar el Ejemplo 12 (25.9 mg).

65 Los siguientes compuestos (Ejemplos 12 - 17, Tabla 4) se prepararon utilizando 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro, y 5-bromotiofeno-2-sulfonil cloruro con L-ciclohexilglicina, β -metil-DL-fenilalanina, y L-alloisoleucina y siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 12.

ES 2 267 853 T3

TABLA 4

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

Amino ácido	RSO ₂ Cl	
	5-clorotiofeno-2-sulfonyl cloruro	5-bromotiofeno-2-sulfonyl cloruro
L-ciclohexilglicina	Ejemplo 12 (324 M+H); 3.07 min	Ejemplo 13 (370 M+H); 3.10 min
beta-metil-DL-fenilalanina	Ejemplo 14 (346 M+H); 3.05 min	Ejemplo 15 (392 M+H); 3.08 min
L-allo-isoleucina	Ejemplo 16 (298 M+H); 2.78 min	Ejemplo 17 (344 M+H); 2.82

Ejemplo 18

5-Bromo-N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida 1,1-dióxido

A. Parte 1

A una solución de (S)-+isoleucinol (58.6 mg, 0.5 mmol) en DCM (5 mL) se le adicionó trietilamina (210 μ L, 1.5 mmol) y 5-bromotiofeno-2-sulfonyl cloruro (130.8 mg, 0.5 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 h, luego se concentró.

B. Parte 2

El residuo de la Parte 2 (0.5 mmol) se disolvió en diclorometano (3 mL) y se adicionó ácido *meta*-cloroperbenzoico (2.5 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 h, el solvente se retiró y el residuo se purificó mediante RP-HPLC para dar el Ejemplo 18 (4.3 mg). Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención, 375.9 M+H; 3.37 min.

Ejemplo 19

5-Cloro-N-[1-(hidroximetil-2,3-dimetilpentil) tiofeno-2-sulfonamida

A. Parte 1

A una solución de cianuro de sodio (735.15 mg, 15 mmol) y carbonato de amonio (1.92 g, 20 mmol) en EtOH/H₂O (1:1, 35 mL) se le adicionó 2,3 dimetilpentanal (570.95 mg, 5 mmol). La solución se calentó a 50°C por 20 h, luego se concentró.

B. Parte 2

El residuo de la Parte 1 (5 mmol) se disolvió en 35 mL de una solución de hidróxido de sodio 3N y se calentó a 95°C por 22 h. La agitación se continuó de 8 a 16 h adicionales, luego el solvente se retiró.

C. Parte 3

Al residuo de la Parte 2 (2.5 mmol) en THF (10 mL) se le adicionó hidruro de litio aluminio (1 M solución en THF) (5 mL, 5 mmol) y la solución se calentó a 60°C por 4 h. La solución se agitó a 25°C por 8 a 16 h. La reacción se apagó mediante la adición de agua (285 μ L), hidróxido de sodio acuoso al 15% (285 μ L), y agua (665 μ L) con agitación vigorosa entre cada adición. La mezcla luego se filtró y concentró.

D. Parte 4

Al residuo de la Parte 3 (0.5 mmol) en THF (5 mL) se le adicionó trietilamina (83.7 μ L, 0.6 mmol) y 5-clorotiofeno-2-sulfonyl cloruro (108.54 mg, 0.5 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 h, el solvente se retiró y el residuo se purificó mediante RP-HPLC1 para dar el Ejemplo 19 (46.1 mg).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 19 - 24, Tabla 5) se prepararon utilizando 2,3 dimetilpentanal, 2-metilvaldehído, 2-etilhexanal, 2,4,6-trimetil-3-ciclohexeno-1-carboxaldehído, 1,2,3,6-tetrahydro-benzaldehído, ciclopentilmetanal, y siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 19.

ES 2 267 853 T3

TABLA 5

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

5		R ⁺ SO ₂ Cl
	Aldehído	5-clorotiofeno-2-sulfonyl cloruro
10	2,3 dimetilpentanal	Ejemplo 19 (326 M+H); 3.47 min
	2-metilvaleraldehído	Ejemplo 20 (312 M+H); 3.25 min
	2-etilhexanal	Ejemplo 21 (340 M+H); 3.74 min
15	2,4,6-trimetil-3-ciclohexeno-1-carboxaldehído	Ejemplo 22 (364 M+H); 3.76 min
	1,2,3,6-tetrahidrobenzaldehído	Ejemplo 23 (322 M+H); 3.11 min
20	Ciclopentilmetanal	Ejemplo 24 (310 M+H); 3.07 min

Ejemplo 25

25 *5-Bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil-1,2-dimetilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida*

A. Parte 1

30 A una solución de (S)- α -metil valina (131 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) se le adicionó hidruro de litio aluminio (1 M solución en THF) (2 mL, 2 mmol) y la solución se calentó a 60°C por 4 h. La solución se agitó a 25°C por 8 a 16 h. La reacción se apagó mediante la adición de agua (114 μ L), hidróxido de sodio acuoso al 15% (114 μ L), y agua (266 μ L) con agitación vigorosa entre cada adición. La mezcla luego se filtró y concentró.

B. Parte 2

35 Al residuo de la Parte 1 (0.5 mmol) en THF (2 mL) se le adicionó trietilamina (83.7 μ L, 0.6 mmol) y 5-bromotiofeno-2-sulfonyl cloruro (130.8 mg, 0.5 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 h, el solvente se retiró y el residuo se purificó mediante RP-HPLC1 para dar el Ejemplo 25 (50.8 mg).

40 Los siguientes compuestos (Ejemplos 25-26, Tabla 6) se prepararon utilizando 5-bromotiofeno-2-sulfonyl cloruro y 5-clorotiofeno-2-sulfonyl cloruro y siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 25.

TABLA 6

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

45	RSO ₂ Cl	S- α -metil-valina
	5-bromotiofeno-2-sulfonyl cloruro	Ejemplo 25 (344 M+H); 2.97 min
50	5-clorotiofeno-2-sulfonyl cloruro	Ejemplo 26 (298 M+H); 2.92 min

Ejemplo 27

55 *5-Cloro-N-[(1S, 2R)-1-(hidroximetil-2,4-dimetilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida*

A. Parte 1

60 Una solución de 4-metil-2-ácido pentenoico (7.6 mL, 40 mmol) en THF (100 mL) se enfrió a -78°C. Se adicionaron trietilamina (5.85 mL, 42 mmol) y trimetilacetil cloruro (cloruro de pivaloilo) (5.17 mL, 42 mmol) por medio de una jeringa en ese orden. El baño de hielo seco se reemplazó con un baño de hielo y la reacción se agitó a 0°C por 1 h, luego la reacción se re-enfrió a -78°C.

65 En un frasco separado, se disolvió (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (7.0 g, 40 mmol) en THF (100 mL) y se enfrió a -78°C, luego se adicionó n-butil litio (1.6 M, 25 mL) por medio de una jeringa. La mezcla se agitó por 20 min luego la mezcla de reacción de arriba se adicionó retirando el septo y vertiendo rápidamente de un frasco al otro (Nota: el

ES 2 267 853 T3

ensayo de transferir la mezcla de reacción por medio de una cánula falló debido a que el cloruro de trimetilamonio se suspende en la mezcla).

La mezcla resultante se agitó a -78°C por 30 min luego se dejó calentar a 25°C por 1 a 2 h apagando antes con solución acuosa de NH_4Cl saturada (100 mL). Los volátiles se retiraron en el evaporador giratorio y la suspensión acuosa se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró. El producto puede cristalizarse fuera de la solución y ser de alta pureza. Si se requiere purificación, el producto crudo puede ser purificado mediante cromatografía instantánea utilizando 20 a 30% de acetato de etilo en hexano.

B. Parte 2

A un complejo de bromuro de cobre (I)/dimetil sulfuro (246 mg, 1.2 mmol) en THF/DMS (2:1, 15 mL), frío a -40°C , se le adicionó bromuro de metil magnesio (2.4 mL, solución en THF 1 M, 2.4 mmol). La solución se dejó agitar por 10 min mientras se calienta a -15°C . La mezcla se re-enfrió a -40°C y se adicionó el producto de la Parte 1 (245 mg, 1 mmol) en THF (6 mL). La solución se agitó a 25°C por 8 a 16 h. La solución se re-enfrió a -78°C y se adicionó Nbromosuccinimida (356 mg, 2 mmol) en THF (2 mL). La solución se dejó calentar a 0°C y se agitó a 0°C por 3 h. La reacción se apagó con una solución 1:1 de carbonato de amonio saturado y bisulfato de potasio 0.5 N (5 mL). La fase orgánica se decantó completamente y se concentró.

C. Parte 3

El producto de la Parte 3 se disuelve en acetonitrilo (5 mL) se le adicionó tetrametilguanidina azida (0.6 mL, 4 mmol). La solución se agitó por 72 a 120 h. La solución se concentró a sequedad, se re-disolvió en CH_2Cl_2 y se adicionó HCl 1 N (2 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de silica gel, se lavó con CH_2Cl_2 (5 mL) y concentró.

D. Parte 4

Al producto de la Parte 3 (131 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) a 0°C se le adicionó hidruro de litio aluminio (1 M solución en THF) (2 mL, 2 mmol) y la solución se agitó a 25°C por 4 h. La reacción se apagó por la adición de agua (114 μL), hidróxido de sodio acuoso al 15% (114 μL), y agua (266 μL) con agitación vigorosa entre cada adición. La mezcla luego se filtró y concentró.

E. Parte 5

Al residuo de la Parte 4 (0.5 mmol) en THF (2 mL) se le adicionó trietilamina (83.7 μL , 0.6 mmol) y 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (108 mg, 0.5 mmol). La solución se agitó por 8 a 16 h, el solvente se retiró y el residuo se purificó como se describe en el Ejemplo 1 para dar el 50.8 mg.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 27-55, Tabla 7) se prepararon utilizando 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro con ácido crotónico, 2-ácido pentenoico, ácido 2-hexenoico, ácido 2-octenoico, ácido cinámico, ácido furilacrílico, 4-metil-2-ácido pentenoico, y ácido 4-fenilcinámico y metil, etil, isobutil, 4-metoxifenil, hexil y bromuro de fenil magnesio y siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 27.

TABLA 7

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

R'MgX							
R	metil	etil	Isobutil	4-metoxi fenil	hexil	fenil	n-propil
metil			Ex.27 (326M+H);3.50 min	Ex.28 (376M+H);3.13 Min	Ex.29 (354M+H);4.05 min		
etil		Ex.30 (312M+H);3.18 min	Ex.31 (340M+H);3.69 min	Ex.32 (390M+H);3.32 min			
n- propil	Ex.33 (312 M+H); .26 min	Ex.34 (326 M+H); 3.49min	Ex.35 (354 M+H); 3.93 min	Ex.36 (404 M+H);3.66 min	Ex.37 (382 M+H);4.46 min	Ex.38 (374 M+H); 3.744min	Ex.39 (340M+H); 3.6 min

ES 2 267 853 T3

5
10
15
20
25

pentil	Ex.40 (340 M+H); 3.79 min	Ex.41 (354 M+H); 4.00 min	Ex.42 (382 M+H); 4.39 min	Ex.43 (432 M+H); 4.11 min	Ex.44 (410 M+H); 4.57 min	Ex.45 (402 M+H); 4.185 min	
fenil	Ex.46 (346 M+H); 3.27 min		Ex.47 (388 M+H); 3.91 min				
2-furil	Ex.48 (336 M+H); 3.00 min	Ex.49 (350 M+H); 3.28 min	Ex.50 (378 M+H); 3.69 min		Ex.51 (406 M+H); 4.19 min		
i-propil					Ex.52 (382 M+H); 4.47 min		
bifenil	Ex.53 (422 M+H); 3.90 min	Ex.54 (436 M+H); 4.14 min	Ex.55 (464 M+H); 4.46 min				

30

Los siguientes compuestos (Ejemplos 56-76, Tabla 8) se prepararon utilizando 5-bromotiofeno-2-sulfonil cloruro con ácido crotonico, 2-ácido pentenoico, 2-ácido hexenoico, 2-ácido octenoico, ácido cinámico, β-(3-piridil)-ácido acrílico, ácido furilacrílico, 4-metil-2-ácido pentenoico, y 4-ácido fenilcinámico y metil, etil, isobutil, 4-metoxifenil, hexil y bromuro de fenil magnesio y siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 27.

35

TABLA 8

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

40
45
50
55
60

R	R'MgX				
	metil	etil	Isobutil	4-metoxifenil	hexil
Metil			Ex.56(372 +H); 3.52 min		Ex.57(400 M+H); 4.07 min
Etil		Ex. 58 (358 M+H); 3.26 min	Ex. 59 (386 M+H); 3.71 min		
n-propil		Ex. 60 (372 M+H); 3.52 min	Ex. 61 (400 M+H); 3.95 min		
Pentil		Ex. 62 (400 M+H); 4.02 min	Ex. 63 (428 M+H); 4.41 min	Ex. 64 (478 M+H); 4.12 min	Ex. 65 (456 M+H); 4.57 min
Fenil	Ex. 66 (392 M+H); 3.31 min	Ex. 67 (405 M+H); 3.55 min	Ex. 68 (434 M+H); 3.93 min		

65

ES 2 267 853 T3

	Piridil		Ex. 69 (433 M+H); 2.67 min		
5	2-furil	Ex. 70 (382 M+H); 3.04 min	Ex. 71 (395 M+H); 3.32 min	Ex. 72 (424 M+H); 3.71 min	Ex. 73 (452 M+H);4.21 min
10	i-propil		Ex. 74 (372 M+H);3.49 min	Ex. 75 (400 M+H);3.96 min	
15	Bifenil		Ex. 76 (482 M+H); 4.16 min		

Ejemplo 77^a

5-Cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil octil) tiofeno-2-sulfonamida

Seguendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 27 (Parte 1 y 2), 2-ácido pentenoico se combinó con 4R-4-bencil-2-oxazolidinona para dar el R-3-(2'-pentenil)-4-bencil-2-oxazolidinona. La adición de bromuro de hexil magnesio fue seguida por la captura de N-bromosuccinimida. Después se lleva cabo, la cromatografía instantánea sobre sílica gel utilizando 5% éter en hexano, dando una mezcla 2:1 aproximadamente de (1R-2R)-: (1R-2S)-3-(2'-bromo-3'etilnonanil)-4-bencil-2-oxazolidinona.

Cada isómero se convirtió al correspondiente alcohol amino sulfonilado siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 27, (Pasos 3-5).

TABLA 9

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

	5-clorotiofeno-2-sulfonil	5-bromotiofeno-2-sulfonil
40	Ejemplo 77A (368 M+H) 4.24 min	Ejemplo 78A (414M+H) 4.26 min
	Ejemplo 77B (368 M+H) 4.24 min	Ejemplo 78B (414 M+H) 4.26 min

Ejemplo 79

5-Cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil-2-(metilamino) butil) tiofeno-2-sulfonamida

A. Parte 1

A una solución de D-serina (1.05 g, 10 mmol) en H₂O/THF (1:1, 100 mL) a 0°C se le adicionó hidróxido de sodio (2.17 g, 30 mmol) y 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (2.17 g, 10 mmol). La solución se agitó por 2 a 3 h, luego la fase orgánica se concentró y la fase acuosa acidificada con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo y se concentró.

B. Parte 2

El residuo de la Parte 1 (2.5 mmol) se disolvió en THF (25 mL) a -78°C se le adicionó bromuro de etil magnesio (7.5 mL, 7.5 mmol). La mezcla se calentó a 25°C y se dejó agitar por 48 h. Luego se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo y se concentró.

C. Parte 3

El producto de la Parte 2 (0.1 mmol) se disolvió en DMF (500 μL) se le adicionó CH₂Cl₂ (1.5 mL), ácido acético (12 μL, 0.2 mmol) y metil amina (2 M solución en THF) (100 μL, 0.2 mmol). La reacción se agitó por 5 min y se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (105.6 mg, 0.5 mmol). La solución se dejó agitar por 8-16 h y se purificó mediante RPHPLC1 para dar el Ejemplo 79 (6.8 mg).

ES 2 267 853 T3

Los siguientes compuestos (Ejemplos 79-86, Tabla 10) se prepararon utilizando metil, etil o pentil bromuro de magnesio con metilamina (2M solución en THF), etilamina (2M solución en THF), etanolamina, bencilamina, y ciclopentilamina y siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 79.

TABLA 10

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

NHR''	R'MgBr		
	metil	etil	pentil
Metilamina		Ejemplo 79 (313.0 M+H); 1.67 min	
etilamina	Ejemplo 80 (313.0 M+H); 1.53 min		
Etanolamina	Ejemplo 81 (329.0 M+H); 1.22 min	Ejemplo 82 (343.0 M+H); 1.73 min	Ejemplo 83 (385.0 M+H); 2.36 min
Benzilamina	Ejemplo 84 (375.0 M+H); 2.12 min	Ejemplo 85 (389.0 M+H); 2.25 min	
ciclopentilamina	Ejemplo 86 (353.0 M+H); 1.99 min		

Ejemplo 87

5-Cloro-N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil]-N-(2-fenoxietil) tiofeno-2-sulfonamida

A. Parte 1

A una solución de L-isoleucina metiléster hidrocloreto (1.82 g, 10 mmol) y 5-clorotiofeno-2-sulfonyl cloruro (1.82 g, 10 mmol) se le adicionó trietilamina (4.18 mL, 30 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche, luego se filtró y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel utilizando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el 5-clorotiofeno-2-sulfonyl isoleucina metiléster 2.53 g.

B. Parte 2

A una solución de 5-clorotiofeno-2-sulfonyl isoleucina metiléster (103 mg, 0.25 mmol) en DMF (1 mL) se le adicionó β-bromofenol (55 mg, 0.5 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0.75 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante la noche, luego se concentró.

C. Parte 3

El residuo de la 2 se disolvió en 5% metanol en THF (1 mL) y se le adicionó borohidruro de litio (11 mg, 0.5 mmol). La reacción se agitó a 25°C por 2 días luego se apagó por la adición de agua (1 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3.5 mL). La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante RP-HPLC1 para dar el Ejemplo 87 (48 mg).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 87-88, Tabla 11) se prepararon utilizando β-bromofenol, 3-clorobencil bromuro y siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 87.

ES 2 267 853 T3

TABLA 11

Datos LCMS²: Ión molecular y tiempo de retención

	RSO ₂ Cl
R ₁ Br	5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro
β-bromofenetol	Ejemplo 87 (418.0 M+H); 4.05 min
3-clorobencil bromuro	Ejemplo 88 (422.0 M+H); 4.12 min

Ejemplo 89

5-Cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-feniletíl] tiofeno-2-sulfonamida

A una solución de (S)-(+)-2-fenilglicinol (6.8 mg, 0.05 mmol) en CH₃CN (200 μL) se le adicionó Et₃N (105 μL, 1M en CH₃CN) y 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (10.9 mg, 0.05 mmol) como una solución en CH₃CN (200 μL). El vial se tapó y se agitó por 8 a 12 h a 40°C. El solvente se retiró *in vacuo*, y el residuo se disolvió en 1.6 mL de DMSO (0.03 M).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 89-117, Tabla 12) se prepararon utilizando 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro y 5-bromotiofeno-2-sulfonil cloruro con (S)-(+)-2-fenilglicinol, L-leucinol, DL-2-amino-1-hexanol, 2-amino-2-metil-1-propanol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, cicloleucinol, (S)-ciclohexilalaninol, L-fenilalaninol, L-metioninol, DL-2-amino-1-pentanol, L-ter-leucinol, cloramfenicol, (S)-(+)-2-amino-1-butanol, (S)-bencil-L-cisteinol, bencil-L-treoninol, 4-metilbencil-H-cisteinol, bencil-H-tirosinol, y L-treoninol siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 89.

TABLA 12

Datos LCMS: Ión molecular y tiempo de retención

Amina	X = Cl	X = Br
(S)-(+)-2-fenilglicinol	Ejemplo 89 (316.46 M-H), 0.95 min	Ejemplo 104 (361.31 M-H); 0.98 min
L-leucinol	Ejemplo 90 (296.48 M-H), 1.01 min	Ejemplo 105 (342.41 M-H); 1.02 min
DL-2-amino-1-hexanol	Ejemplo 91 (296.49 M-H), 1.02 min	Ejemplo 106 (342.39 M-H); 1.04 min
2-amino-2-metil-1-propanol	Ejemplo 92 (268.45 M-H), 0.81 min	Ejemplo 107 (314.38 M-H); 0.83 min
2-amino-2-etil-1,3-propanodiol	Ejemplo 93 (298.46 M-H), 0.69 min	Ejemplo 108 (344.37 M-H); 0.69 min (344.37 M-H); 0.69 min
cicloleucinol	Ejemplo 94 (295.02 M-H), 0.92 min	Ejemplo 109 (340.4 M-H); 0.93 min
(S)-ciclohexilalaninol	Ejemplo 95 (336.31 M-H), 1.19 min	Ejemplo 110 (382.41 M-H); 1.2 min
L-fenilalaninol	Ejemplo 96 (330.50 M-H), 1.03 min	
L-metioninol		Ejemplo 111 (360.33 M-H); 0.9 min
DL-2-amino-1-pentanol	Ejemplo 97 (282.68 M-H), 0.92 min	Ejemplo 112 (327.07 M-H); 0.94 min

ES 2 267 853 T3

5	L- <i>ter</i> -leucinol	Ejemplo 98 (296.50 M-H), 1.22 min	Ejemplo 113 (341.44 M-H); 1.01 min
	Cloramfenicol	Ejemplo 99 (391.44 M-H), 0.89 min	
10	(S)-(+)-2-amino-1-butanol	Ejemplo 100 (268.45 M-H), 0.61 min	
	S-bencil-L-cisteinol	Ejemplo 101 (377.77 M-H), 1.13 min	Ejemplo 114 (422.35 M-H); 1.15 min
15	bencil-L-treoninol	Ejemplo 102 (374.49 M-H), 1.21 min	
	4-metilbencil-H-cisteinol		Ejemplo 115 (436.31 M-H); 1.01 min
20	bencil-H-tirosinol		Ejemplo 116 (480.43 M-H); 1.15 min
25	L-treoninol	Ejemplo 103 284.10 (M-H), 0.58 min	Ejemplo 117 329.99 (M-H), 0.68 min

Ejemplo 118

5-Cloro-N-[(S, S)-1-formil-2-metilbutil] tiofeno-2 sulfonamida

A. Parte 1

A una solución de 5-clorotiofeno-2-sulfonyl cloruro (11 g, 50.7 mmol) en CH₃CN (100 mL) y (S)-isoleucinol (6.2 g, 53 mmol) se le adicionó Et₃N (11 mL, 109 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C con agitación por 24 h. El solvente se retiró y el aceite se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución se lavó con agua (2 x 100 mL), salmuera (1 x 100 mL), y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se retiró para dar el 13.85 g (88%) de la deseada sulfonamida.

B. Parte 2

Tamiz molecular (15 g, 4 Å) se agitó en CH₂Cl₂ seco (175 mL) por 10 min. Luego se adicionó una mezcla de clorocromato de piridinio (8.6 g, 39.9 mmol) y silica gel (9 g) y la mezcla se agitó 10 min adicionales. A la suspensión se le adicionó 5-clorotiofeno-2-sulfonyl isoleucinol (4 g, 13.4 mmol), se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y la suspensión resultante se agitó por 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se retiró. El residuo se sometió a un Biotage™ eluyendo con EtOAc/hexano 20% para dar el 3.22 g (81%) del aldehído (LCMS = 294.21 (M-H), rt = 1.10 min).

Ejemplo 119

5-Cloro-N-[(S, S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida

A una solución del aldehído del ejemplo 118 (23.7 mg, 0.08 mmol) en THF (400 μL) se le adicionó bromuro de metil magnesio (400 μL, 1.0 M en THF, 5 eq). El vial se tapó y agitó a 50°C por 12 h. La reacción se apagó con NH₄Cl acuoso sat. (1.5 mL) y EtOAc (1 mL). La capa orgánica se transfirió a un vial alquitranado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron (Savant, medio caliente) y la mezcla resultante de diastereómeros se disolvió en DMSO a tal grado que la concentración final fue de 30 mM.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 119-154, Tabla 13) se prepararon utilizando 5-clorotiofeno-2-sulfonyl isoleucinol (ejemplo 118) y 5-bromotiofeno-2-sulfonyl isoleucinol (preparado como en el ejemplo 118) con bromuro de metilmagnesio, bromuro de ciclopentilmagnesio, bromuro de hexilmagnesio, bromuro de pentilmagnesio, bromuro de butilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, bromuro de o-tolilmagnesio, bromuro de *ter*-butilmagnesio, bromuro de isobutilmagnesio, bromuro de vinilmagnesio, bromuro de alilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, 4-fluorofenilmagnesio bromuro, 4-clorofenilmagnesio bromuro, 2-metil-1-propenilmagnesio bromuro, bromuro de isopropenilmagnesio, bromuro 4-anisilmagnesio, 1-metil-1-propenilmagnesio bromuro, 2-[2-(1,3-dioxanil)]etilmagnesio bromuro, 3-butenilmagnesio bromuro, 1-propenilmagnesio bromuro, 4-tioanisolemagnesio bromuro, y 4-N,N-dimetilaniline-magnesio bromuro siguiendo el procedimiento delineado en el ejemplo 119. Nota: durante la secuencia de reacción con los compuestos 5-bromotiofeno, el bromo se convierte en un hidrógeno sobre el anillo tiofeno.

ES 2 267 853 T3

TABLA 13

Datos LCMS: Ión molecular y tiempo de retención

R-MgBr	5-clorotiofeno	tiofeno
bromuro de metilmagnesio	Ex. 119 310.09(M-H), 1.06 min 310.10 (M-H), 1.12 min	
ciclopentilmagnesio bromuro	Ex. 120 364.13 (M-H), 1.41	Ex.140 min 330.19 (M-H), 1.26 min
bromuro de hexilmagnesio	Ex. 121 380.16 (M-H), 1.50 min 380.17 (M-H), 1.54 min	Ex. 141 346.24 (M-H), 1.38 min 346.24 (M-H), 1.42 min
bromuro de pentilmagnesio	Ex. 122 366.15 (M-H), 1.42 min 366.16 (M-H), 1.47 min	Ex. 142 332.19 (M-H), 1.30 min 332.19 (M-H), 1.35 min
bromuro de butilmagnesio	Ex. 123 352.15 (M-H), 1.34 min 352.13 (M-H), 1.40	Ex.143 (M-H), 1.26 min min 318.18
bromuro de isopropilmagnesio	Ex.124 338.11 (M-H), 1.31 min	
bromuro <i>o</i> -tolilmagnesio		Ex. 144 Ex. 352.16 144 (M-H), 1.24 min
<i>ter</i> -butilmagnesio bromuro	Ex.125 352.14 (M-H), 1.41 min	Ex. 145 318.2 (M-H), 1.28 min
bromuro de isobutilmagnesio	Ex. 126 352.14 (M-H), 1.33 min 352.13 (M-H), 1.38 min	
bromuro de vinilmagnesio	Ex. 127 322.09 (M-H), 1.14 min 322.10 (M-H), 1.19 min	Ex. 146 288.15 (M-H), 0.98 min 288.15 (M-H), 1.02 min
bromuro de allilmagnesio	Ex. 128 336.11 (M-H), 1.22 min 336.12 (M-H), 1.27 min	Ex. 147 302.17 (M-H), 1.06 min 302.17 (M-H), 1.11 min
bromuro de etilmagnesio	Ex. 129 324.10 (M-H), 1.18 min 324.11 (M-H), 1.22 min	Ex.148 290.18 (M-H), 1.01 min 290.17 (M-H), 1.06 min
4-clorofenilmagnesio bromuro	Ex. 131 406.06 (M-H), 1.36 min 406.06 (M-H), 1.41 min	
2-metil-1-propenilmagnesio bromuro	Ex.132 350.13 (M-H), 1.25 min 350.10 (M-H), 1.31 min	
isopropenilmagnesio	Ex. 133 336.11 (M-H), 1.25 min	

ES 2 267 853 T3

	bromuro	336.10 (M-H), 1.28 min	
5	4-anisilmagnesio bromuro	Ex. 134 402.13 (M-H), 1.25 min 402.12 (M-H), 1.31 min	Ex. 149 368.16 (M-H), 1.14 min 368.16 (M-H), 1.16 min
10	1-metil-1- propenilmagnesio bromuro	Ex.135 350.13 (M-H), 1.27 min 350.12 (M-H), 1.35 min	
15	2-[2-(1,3- dioxanil)]etilmagnesio bromuro	Ex. 136 410.15 (M-H), 1.15 min	Ex. 150 376.19 (M-H), 0.98 min
	3-butenilmagnesio bromuro	Ex. 137 350.11 (M-H), 1.30 min 350.12 (M-H), 1.33 min	Ex. 151 316.17 (M-H), 1.15 min 316.17 (M-H), 1.18 min
20	1-propinilmagnesio bromuro		Ex. 152 300.17 (M-H), 1.20 min (M- H), min
	4-tioanisolemagnesio bromuro	Ex. 138 418.11 (M-H), 1.35 min 418.11 (M-H), 1.39 min	Ex. 153 384.13 (M-H), 1.26 min (M- H), min
25	4-N,N- dimetilanelinmagnesio bromuro	Ex. 139 415.15 (M-H), 0.89 min 415.17 (M-H), 0.93 min	Ex. 154 381.21 (M-H), 0.68 min 381.21 (M-H), 0.71 min

Ejemplo 155

5-Cloro-N-[(S, S)-1-[(S)-ciclohex-2-en-1-il (hidroxi) metil]-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida

A un vial de dos copas que contiene viruta de magnesio (60 mg, 2.5 mmol) suspendida en THF (3 mL) se le adiciona 2-bromociclohexeno (288 μ L, 2.5 mmol) seguido por 5-clorotiofeno-2-sulfonyl isoleucinal (1 mL de una solución de THF 1 M, 1 mmol, ejemplo 118). El vial se tapó y se agitó a 50°C por 18 h. El vial se enfrió y se le adicionó NH₄Cl acuoso sat. (1 mL). El vial se colocó en un vortex y la capa orgánica se transfirió en un vial alquitranado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* y el residuo se sometió a RP-HPLC semipreparativa utilizando las condiciones de abajo.

Condiciones de RP-HPLC semi-preparativa

Columna: Muelle de compresión Axial; Kromasil C18 tamaño de partícula 10 μ m; 50x150 mm Solvente A: Agua (0.1% TFA) Solvente B: Acetonitrilo

Gradiente de solvente: 15-95% durante 24 min, el ciclo total es de 35 min

Rata de Flujo: 60 ml/min

El pico del producto se colectó basado en la absorción UV (o ELSD).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 155-161, Tabla 14) se prepararon utilizando 2-bromociclohexeno, crotil bromuro, 1-bromo-2-penteno, 3-bromo-2-metilpropeno, y cinamil bromuro siguiendo el procedimiento delineado en el Ejemplo 155.

ES 2 267 853 T3

TABLA 14

Datos LCMS: Ión molecular y tiempo de retención

5	Bromuro de Alquilo	
	2-bromociclohexeno	Ejemplo 155 376.70 (M-H), 1.27 min
10	crotil bromuro	Ejemplo 156 350.50 (M-H), 1.22 min
	crotil bromuro	Ejemplo 157 350.70 (M-H), 1.25 min
15	1-bromo-2-penteno	Ejemplo 158 364.60 (M-H), 1.35 min
	3-bromo-2-metilpropeno	Ejemplo 159 350.60 (M-H), 1.20 min
	3-bromo-2-metilpropeno	Ejemplo 160 350.60 (M-H), 1.24 min
20	cinnamil bromuro	Ejemplo 161 412.60 (M-H), 1.34 min

Ejemplo 162

25 *5-Cloro-N-[(S,S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida*

A. Parte 1

30 A una solución de 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (1.09 g, 5 mmol) en CH₃CN (20 mL) se le adicionó (L)-isoleucina metiléster hidrocioruro (908.5 mg, 5 mmol) como una solución en CH₃CN (10 mL) y Et₃N (1 mL, 7.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C con agitación por 3 días. El solvente se retiró y el aceite se disolvió en EtOAc (10 mL). La solución se lavó con agua (5 mL), NH₄OH sat. (5 mL), y salmuera (5 mL), y se secó sobre MgSO₄. El solvente se retiró para dar el 1.44 g (88%) de la sulfonamida deseada.

B. Parte 2

40 A una solución del éster de la parte 1 (40.7 mg, 0.125 mmol) en THF (500 μL) se le adicionó bromuro de metil magnesio (333 μL, 3.0 M en THF, 8 eq). El vial se tapó y se agitó a 50°C por 12 h. La reacción se apagó con NH₄Cl acuoso sat. (1.5 mL) y EtOAc (1 mL). La capa orgánica se transfirió en un vial alquitranado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron (savant, medio caliente) y el producto se disolvió en DMSO de modo que la concentración final fue 30 mM.

45 Los siguientes compuestos (Ejemplos 162-176, Tabla 15) se prepararon utilizando 5-clorotiofeno-2-sulfonil isoleucina metiléster y 5-bromotiofeno-2-sulfonil isoleucina metiléster (de la parte 2) con bromuro de metilmagnesio, bromuro de pentilmagnesio, bromuro y fenilmagnesio, bromuro de allilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, 4-clorofenilmagnesio bromuro, bromuro de isopropenilmagnesio, 4-anisilmagnesio bromuro, 1-metil-1-propenilmagnesio bromuro, 3-butenilmagnesio bromuro, 1-propinilmagnesio bromuro, 1-naftilmagnesio bromuro siguiendo el procedimiento delineado en el ejemplo 162.

50

TABLA 15

Datos LCMS: Ión molecular y tiempo de retención

55

R-MgBr	X = Cl	X = Br
Bromuro de metilmagnesio	Ejemplo 162 324.58 (M-H), 1.19 min	

60

65

ES 2 267 853 T3

5	Bromuro de pentilmagnesio	Ejemplo 163 436.69 (M-H), 1.79 min	
	Bromuro de fenilmagnesio	Ejemplo 164 448.60 (M-H), 1.50 min	
	R-MgBr	X = Cl	X = Br
10	Bromuro Allilmagnesio	Ejemplo 165 376.58 (M-H), 1.44 min	
	Bromuro de etilmagnesio	Ejemplo 166 352.63 (M-H), 1.39 min	Ejemplo 173 395.49 (M-H), 1.45 min
15	4-clorofenilmagnesio bromuro	Ejemplo 167 516.49 (M-H), 1.62 min	
	isopropenilmagnesio bromuro	Ejemplo 168 376.60 (M-H), 1.51 min	Ejemplo 174 421.29 (M-H), 1.39 min
20	4-anisilmagnesio bromuro	Ejemplo 169 508.59 (M-H), 1.45 min	
	1-metil-1-propenilmagnesio bromuro	Ejemplo 170 404.61 (M-H), min	Ejemplo 175 1.65 447.46 (M-H), 1.52 min
25	3-butenilmagnesio bromuro	Ejemplo 171 404.64 (M-H), 1.54 min	Ejemplo 176 447.25 (M-H), 1.26 min
30	1-naftilmagnesio bromuro	Ejemplo 172 548.56 (M-H), 1.64 min	

Ejemplo 177

5-Cloro-N-(1-(hidroximetil ciclohexilo) tiofeno-2 sulfonamida

A. Parte 1

A una suspensión de 1-amino-1-ciclohexano ácido carboxílico (5 g, 35 mmol) y THF (100 mL) se le adicionó borano dimetil sulfuro (50 mL, 2M en THF) a 0°C. El baño frío se dejó expirar y la reacción se agitó a 25°C durante la noche. Se adicionó NaOH (3M, 100 mL) y la mezcla se agitó por 4 h. La mezcla de reacción se saturó con K₂CO₃ y se extrajo con Et₂O (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre MgSO₄ para dar 4.35 g (96%) del aminoalcohol deseado.

B. Parte 2

El aminoalcohol fue sulfonilado como en el Ejemplo 89.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 177-183, Tabla 16) se prepararon utilizando los aminoalcoholes de 1-amino-1-ciclohexano ácido carboxílico, 2-amino-2-norbomano ácido carboxílico, D, L-1-aminoindano-1-ácido carboxílico, y 2-aminoindano-2-ácido carboxílico hidrocloreuro con cloruro 5-chlorotiofeno-2-sulfonil y cloruro 5-bromotiofeno-2-sulfonil siguiendo el procedimiento delineado por el Ejemplo 177.

TABLA 16

Datos LCMS: Ión molecular y tiempo de retención

Aminoácido	X = Cl	X = Br
1-amino-1-ciclohexano ácido carboxílico	Ejemplo 177 308.14 (M-H), 1.00 min	Ejemplo 181 353.99 (M-H), 1.02 min

5	2-amino-2-norbornano ácido carboxílico	Ejemplo 178 320.13 (M-H), 1.04 min	Ejemplo 182 366.03 (M-H), 1.06 min
	D,L-1-aminoindano-1- ácido carboxílico	Ejemplo 179 342.12 (M-H), 1.09 min	
10	2-aminoindano-2-ácido carboxílico HCl	Ejemplo 180 342.12 (M-H), 1.07 min	Ejemplo 183 388.01 (M-H), 1.08 min

15 Los siguientes compuestos (Ejemplos 184-195, Tabla 17) se sintetizaron utilizando 5-clorotiofeno-2-sulfonil isoleucinal y 5-bromotiofeno-2-sulfonil isoleucinal con bromuro de metilmagnesio, cloruro de n-propilmagnesio, y bromuro de allilmagnesio siguiendo el procedimiento delineado por ejemplo 119. La mezcla resultante de diastereómeros se aisló mediante RP-HPLC semi-preparativa utilizando las condiciones delineadas por el ejemplo 155.

TABLA 17

Datos³LCMS: Ión molecular y tiempo de retención

R-MgX	X = Cl	X = Br
30 bromuro de etilmagnesio	Ejemplo 184 310.41 (M-H), 0.87 min	Ejemplo 190 356.20 (M-H), 0.95 min
	Ejemplo 185 310.44 (M-H), 0.93 min	Ejemplo 191 356.15 (M-H), 1.02 min
35 cloruro de n- propilmagnesio	Ejemplo 186 338.47 (M-H), 1.06 min	Ejemplo 192 384.17 (M-H), 1.13 min
	Ejemplo 187 338.45 (M-H), 1.12 min	Ejemplo 193 384.24 (M-H), 1.18 min
40 bromuro de allilmagnesio	Ejemplo 188 336.10 (M-H), 1.2 min	Ejemplo 194 382.00 (M-H), 1.2 min
	Ejemplo 189 336.10 (M-H), 1.24 min	Ejemplo 195 382.00 (M-H), 1.25 min

45 El diastereómero sintético puro del Ejemplo 189 se preparó como sigue.

A. Parte 1

50 A una solución a -78°C de la amida Weinreb (ver: F. Roux, *et al.* Tetrahedron, **1994**, 50 (18), 5345-5360) de isoleucina BOC-prottegido (13.17 g, 48 mmol) se le adicionó bromuro de allilmagnesio (90 mL, 1M en THF). El baño frío se dejó expirar y la reacción se agitó a 25°C durante la noche. La reacción se apagó por la adición de HCl frío aq. (150 mL, 1M). Después de 30 min de agitación, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se retiró para dar 8.41 g (69%) de la cetona deseada.

B. Parte 2

60 A una solución de la cetona de la parte 1 (8.4 g) en MeOH (200 mL) se le adicionó NaBH₄ (1.5 g, 39.6 mmol) como un sólido. La reacción se agitó a 25°C por 5 h al tiempo que el solvente se retiró *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL). El producto crudo se sometió a un BiotageTM eluyendo con 5 a 15% EtOAc/hexano para dar el 4.12 g (49%) del alcohol deseado.

C. Parte 3

65 Una solución de alcohol de la parte 2 (4.12 g, 16 mmol), CH₂Cl₂ (75 mL), y TFA (15 mL) se agitó a 25°C por 15 min. La reacción se apagó con una solución de NaOH (15 mL, 1M) y luego se basificó a pH 12 con gránulos de NaOH. La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con

ES 2 267 853 T3

agua (25 mL), salmuera (25 mL), y se secaron sobre MgSO₄ para dar el 2.44 g (97%) del aminoalcohol deseado, el cual se llevó a la parte 4 sin la purificación adicional.

D. Parte 4

El aminoalcohol fue sulfonilado como en el ejemplo 89. El diastereómero sintético puro del Ejemplo 193 se obtuvo como sigue:

A una solución del BOC-amino homoallil alcohol (1.1 g, 4.27 mmol, ver partes 1-2 del ejemplo 188) en EtOH absoluto (50 mL) se adicionó Pd/C (110 mg). El frasco se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) y se agitó a 25°C. Continuando con el final de la reacción (2 h), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el solvente se retiró para dar 1.16 g (cuantitativamente) del análogo propil. El grupo BOC se retiró y la amina fue sulfonilada por el protocolo delineado por el ejemplo 189.

Ejemplo 196

5-Cloro-N-[(S, S)-2-metil-1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil]butil] tiofeno-2-sulfonamida

A una solución a 0°C de 5-clorotiofeno-2-sulfonil isoleucinal (770 mg, 2.6 mmol, ver el Ejemplo 118, partes 1&2) en THF (5 mL) se le adicionó TMS-CF₃ (5 mL, 0.5M en THF). La mezcla resultante se trató con TBAF (250 µL, 1M en THF). El baño frío se retiró y la reacción se agitó a 25°C durante la noche. La reacción se apagó con HCl (25 mL, 2M) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 mL) y salmuera (25 mL) luego se secaron sobre MgSO₄. El residuo se sometió a RP-HPLC (ver ejemplo 155 para el procedimiento) para dar 74 mg del producto deseado (m/z = 364.0 (M-H), rt = 1.23 min).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 197-198, Tabla 18) se sintetizaron utilizando 1-amino-1-ciclohexano ácido carboxílico y 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro con bromuro de allilmagnesio y cloruro de 2-metil allilmagnesio siguiendo la etapa cuatro del procedimiento delineado por los ejemplos 177 (partes 1&2), 118 (parte 2), y 119 respectivamente.

TABLA 18

Datos LCMS: Ión molecular y tiempo de retención

R-MgX	
bromuro de allilmagnesio	Ejemplo 197 348.10 (M-H), 1.18 min
2-metilallilmagnesio cloruro	Ejemplo 198 364.10 (M-H), 1.26 min

Ejemplo 199^a

5-Cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-hidroxiciclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida

A. Parte 1

A una solución de 4-hidroxi-L-fenilglicina (10 g, 60 mmol) en NaOH (20 mL, 3M) se le adicionó agua (380 mL) y níquel Raney (30 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a aproximadamente 3 atm de 60 a 80°C por 36 h en una bomba de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se redujo en volumen a aproximadamente 80-100 mL y se le adicionó dioxano (100 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se trató con Et₃N (10 mL) y 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (16 g, 72 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante la noche. El dioxano y Et₃N se retiraron y la solución acuosa remanente se diluyó con HCl aq. 1N. El precipitado resultante se colectó, se lavó con agua y dietil éter para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (12 g, 50% en dos etapas) (100% pureza por ELSD, m/z= 352 (M-1)).

B. Parte 2

A una suspensión de (S)-N-(5-Cl-tiofeno-2-sulfonil)-4-hidroxiciclohexilglicina (12 g, 33.99 mmol, parte 1) en THF anhidro se le adicionó borano-THF (110 mL, 1 M en THF, 110 mmoles) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se apagó con HCl (75 mL, 1M) a 0°C y se agitó a 25°C por 1 h. El THF se retiró y el precipitado se colectó, se lavó con agua (que contiene una pequeña cantidad de dietil éter), y se secó para dar el sólido de color blanco como el producto deseado (9 g, 78%) (100% pureza por ELSD, m/z= 338.5 (M-1), HPLC tiempo de retención 3=0.64 min).

ES 2 267 853 T3

Ejemplo 199

5-Cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-metoxiciclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida

5 A. Parte 1

Una mezcla de 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-hidroxiciclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida (6.4 g, 18.83 mmol) del Ejemplo 199A, 2,2-dimetoxipropano (7 mL, 5.65 mmol), y TsOH·H₂O (72 mg, 0.38 mmol.) en benceno anhidro (120 mL) se sometió a reflujo. Después de una hora, el benceno lentamente se destiló bajo presión atmosférica a un volumen final de 10 mL. Se adicionaron benceno fresco (100 mL) y 2,2-dimetoxipropano (5 mL) y la operación de arriba se repitió. El residuo se sometió a partición entre dietil éter y NaHCO₃ sat.. La capa acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 100 mL), y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando 1:5 EtOAc/CH₂Cl₂ como eluente para dar el N,O -acetónido (5.77 g, 81%) (100%, m/z=380 (M+1)).

15 B. Parte 2

A una solución a 0°C de (S)-2-(5-Cl-tiofeno-2-sulfonamido)-2-(4-hidroxiciclohexil)-N,O -acetónido (379 mg, 1 mmol) en THF (7 mL) y DMF (2 mL) se le adicionó NaH (80 mg, 2 mmol). La reacción resultante se agitó a 0°C por 20 10 min al tiempo que se adicionó yodometano (311 µL, 5 mmol). La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó por 18 h. El solvente se retiró y se adicionó ácido acético (80%, 15 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante el fin de semana. Continuando con el retiro del ácido acético *in vacuo*, el residuo se sometió a cromatografía de columna sobre silica gel eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (3:10) para dar 303 mg (86%) del producto deseado.

25 Los siguientes compuestos (Ejemplos 199-202B, Tabla 19) se prepararon utilizando (S)-2-(5-Cl-tiofenosulfonamido)-2-(4-hidroxiciclohexil)-N,O-acetónido (a partir del Ejemplo 199, parte 1) con yodometano, 1-bromopropano, alil bromuro, bencil bromuro, 2-picolil cloruro hidrocioruro y 3-picolil cloruro hidrocioruro según se delineó en el Ejemplo 199.

30 TABLA 19

Datos³ LCMS: Ión molecular y tiempo de retención

R-X	
yodometano yodometano	Ejemplo 199 352.1(M-H), 0.82 min
1-bromopropano 1-bromopropano	Ejemplo 200 366.0(M-H), 0.91 min
40 allil bromuro allil bromuro	Ejemplo 201 378.0(M-H), 1.01 min
bencil bromuro bencil bromuro	Ejemplo 202 428.1 (M-H), 1.21 min
45 2-picolil cloruro HCl 2-picolil	Ejemplo 202A 429.4(M-H), 0.57 min
3-picolil cloruro HCl	Ejemplo 202B 429.0(M-H), 0.57 min

50 Ejemplo 203

N-[1-Acetil-4-(hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida

A. *N-[1-Boc-4-(Ácido carboxílico)piperidin-4-il]-5-clorotiofeno-sulfonamida*

55 Se adicionó trietilamina (2.28 mL, 1.66 g, 16.45 mmol) a una suspensión de 1-Boc-4-aminopiperidina-4-ácido carboxílico (2.68 g, 10.973 mmol) en acetonitrilo: agua (1:1) (40 mL) a 25°C. La suspensión se vuelve de amarillo neón a una solución verdosa en el final de la adición. La suspensión se calentó ligeramente (5 min) con el fin de obtener una solución. La mezcla se enfrió a 0°C, se le adicionó (5 min) gota a gota de 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (2.62 g, 12.07 mmol) como una solución en acetonitrilo (8 mL). La solución se dejó calentar hasta 25°C durante la noche. Después de 19 h, se tomó una alícuota. La TLC (9:1 CH₂Cl₂:CH₃OH) indicó que la reacción se completó aproximadamente al 90%. La reacción se apagó mediante la adición de agua (50 mL), CH₂Cl₂ (50 mL) y HCl 1N frío como hielo (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua y NaCl saturado. Se secó sobre MgSO₄, se filtró, y concentró a un aceite de color amarillo (2.1 g). El material crudo se purificó por cromatografía de columna, silica gel malla 230 a 400, eluente: iniciando con 5% MeOH en CH₂Cl₂ y terminando con 10% MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el 65 N-[1-Boc-4-(ácido carboxílico)piperidin-4-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida como un sólido amorfo de color blanco (1.2 g, 25.7%). Espectro de Masas (-ESI): 423 (M-H)-.

ES 2 267 853 T3

B. *N*-[1-Boc-4-(hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida

Se adicionó gota a gota Borano-THF 1N (1.019 g, 12.14 mL, 11.86 mmol) durante 30 min a 0°C a una solución de N-[1-Boc-4-(ácido carboxílico) piperidin-4-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida (1.2 g, 2.82 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL). La reacción se dejó calentar hasta 25°C durante la noche, y luego se apagó por la adición de 30 mL de ácido acético al 10% en metanol. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1M, agua y NaHCO₃ 10%. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un aceite crudo de color amarillo (1.1 g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna, silica gel malla 230-400, eluente: iniciando con 1:3 EtOAc-hexano y terminando con 1:1 EtOAc-hexano para proporcionar N-[1-Boc-4-(hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida como un aceite incoloro (0.79 g, 68.2%). Espectro de Masas (-ESI): 409 (M-H)-.

C. Sal *N*-[4-(Hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida HCl

Se adicionó HCl 4N (5 mL) a una solución en agitación de N-[1-Boc-4-(hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida 5 (0.7 g, 1.7 mmol) en EtOAc (4 mL). La solución se dejó agitar a 25°C. Después de 30 min, se formó una solución turbia. Después de 2 h se forma un precipitado. La TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. El solvente se reduce a ~2-3 mL, se diluyó con dietil éter (6 mL) y se filtró a través de un filtro de embudo. El precipitado se lavó con dietil éter (3 x 5 mL) para obtener N-[4-(hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida como un sólido amorfo de color blanco (0.48 g, 90.7%). Espectro de Masas (+ESI): 311 (M+H)+.

D. *N*-[1-Acetil-4-(hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida

Se adicionó gota a gota (5 min), acetil cloruro (0.15 g, 1.894 mmol) como una solución en CH₂Cl₂ (1 mL) a una solución fría a 0°C de N-[4-(hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida (0.19 g, 0.61 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y trietilamina (0.44 mL, 3.18 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indica que la reacción se completó. Se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (50 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL) y NaCl (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y concentró para obtener un aceite crudo (175 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna, silica gel malla 230-400, eluente: iniciando con EtOAc-hexano 1:4 y terminando con 1:1 EtOAc-hexano para proporcionar N-[1-Acetil-4-(hidroximetil-piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida como aceite de color amarillento (62 mg, 28.9%). Espectro de Masas (+ESI): 353 (M+H)+. Anal. Calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₄S₂.1.62 H₂O: C, 37.29; H, 5.70; N, 7.26. Encontrado: C, 37.62; H, 5.36; N, 7.31.

Ejemplo 204

5-Cloro-*N*-[(1*S*, 2*S*)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-furansulfonamida

A. 2-Clorofuran

Se adicionó gota a gota 1.6 M nBuLi (15.37 g, 150 mL, 0.24 mol) durante 10 min a 25°C a una solución de furan (13.6 g, 0.20 mol) en dietil éter seco (200 mL). Cuando la adición gota a gota se completó, la mezcla de reacción se enfrió a -70°C. A esta temperatura se le adicionó una solución de hexacloroetano (49.8 g, 0.21 mol) durante 10 min y la temperatura no se dejó subir de -55°C. La mezcla de reacción se mantiene a -70°C por 3 h. La mezcla de reacción luego se calentó a 25°C, se hidroliza con agua helada y se neutralizó con ácido clorhídrico 2.5 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con dietil éter (100 mL). Las fases de dietil éter combinadas se lavaron una vez con una solución de NaHCO₃ (50 mL) y una vez con agua (50 mL) y se secaron sobre MgSO₄. El dietil éter se destiló completamente a través de una columna de fraccionamiento y el producto se colectó de 78 hasta 79°C para obtener el 2-clorofuran como un aceite incoloro (20.0 g, 97.6%). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.34 (d, 1H); 6.38 (d, 1H); 6.21 (d, 1H).

B. 5-Clorofuran-2-sulfonil cloruro

Se adicionó pentacloruro de fósforo (40.53 g, 0.1947 mol) poco a poco (precaución, formación de espuma) durante 5 min a 25°C para ácido clorosulfónico (56.8 g, 32.4 mL, 0.487 mol) y la solución resultante se agitó a 25°C por 10 min. Luego, se adicionó 2-clorofuran (20.0 g, 0.1947 mol) en una porción y la suspensión oscura resultante se calentó a 55°C por 1.0 h durante el tiempo que ocurre y decrece la formación de espuma. La mezcla de reacción luego se vertió sobre hielo y la suspensión resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (250 mL). La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de celite, se lava con salmuera (70 mL) y se secó sobre MgSO₄. El solvente se retiró *in vacuo* para proporcionar el 5-clorofuran-2-sulfonil cloruro como un aceite de color negro (14.1 g, 36.02%). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.05 (d, 1H); 6.35 (d, 1H).

C. 5-Cloro-*N*-[(1*S*, 2*S*)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-furansulfonamida

Se adicionó gota a gota 5-Clorofuran-2-sulfonil cloruro (3.376 g, 16.79 mmol) (5 min) como una solución en CH₂Cl₂ (10 mL) a una solución a 0°C de L-isoleucinol (1.5 g, 12.92 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) y trietilamina (2.69 mL, 19.38 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. Se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y la capa orgánica se lavó con HCl

ES 2 267 853 T3

1N (2x50 mL), NaCl acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para obtener un aceite crudo de color negro (2.69 g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna, silica gel malla 230 a 400, eluente: iniciando con EtOAc-hexano 1:4 y terminando con 1:1 EtOAc-hexano para proporcionar el 75-cloro-N-[(1S, 2S-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-furansulfonamida como un sólido amorfo de color blanco (0.98 g, 26.92%). Espectro de Masas (-ESI): 280 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₀H₁₆ClN₂O₄S: C, 42.63; H, 5.72; N, 4.97. Encontrado: C, 42.34; H, 5.65; N, 4.77.

Ejemplo 205

10 *N-[(1S)-2-Butil-1-(hidroximetil hexil)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida*

A. (4R)-4-Benzil-3-[(E)-2-heptenoil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se adicionaron gota a gota, trietilamina (6.85 g, 49.15 mmol) y trimetil acetil cloruro (6.05 mL, 49.15 mmol) (5 min) a una solución a -78°C de 2-ácido heptenoico (6 g, 46.81 mmol) en THF (80 mL). La suspensión se agitó a -78°C por 5 min y luego se reemplazó con un sistema de enfriamiento a 0°C. Se agitó a esta temperatura por 1 h. En un frasco separado, una solución de R-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (8.295 g, 46.81 mmol) se enfrió a -78°C y nBuLi (1.6M, 46.8 mmol) se adicionó gota a gota sobre 10 min. La solución incolora se agitó a esta temperatura por 45 min y se transfirió por medio de una cánula a una solución a -78°C del éster. La suspensión amarillenta se calentó a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indica que la reacción se completó. Se enfrió a 0°C y la reacción se apagó por la adición de H₂O (20 mL). Se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para obtener un aceite crudo de color amarillo (13.69 g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna, silica gel malla 230 a 400, eluente: EtOAc-hexano 1:4 para obtener (4R)-4-bencil-3-[(E)-2-heptenoil]-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite incoloro (12.1 g, 92.80%). Espectro de Masas (-ESI): 288 (M-H)-.

B. (4R)-4-Benzil-3-[(2R)-2-bromo-3-butylheptanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Una suspensión del complejo bromuro de cobre (I) dimetil sulfuro (5.132 g, 24.967 mmol) en THF (60 mL) y dimetil sulfuro (30 mL) como un co-solvente se enfrió a -40°C y se adicionó gota a gota por 10 min n-butyl magnesio cloruro (25 mL, 49.93 mmol) y se agitó durante 20 min mientras se calienta a -15°C. La suspensión negra se enfrió a -40°C y se adicionó gota a gota (4R)-4-bencil-3-[(E)-2-heptenoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (6 g, 20.80 mmol) durante 10 min como una solución en THF (20 mL) a -40°C. La reacción se dejó calentar hasta 25°C durante la noche (20 h). Se adicionó poco a poco N-Bromosuccinimida (7.407 g, 41.61 mmol) a una solución fría a -78°C de la suspensión negra. Se dejó calentar a 0°C y se agitó por 3 h adicionales. La reacción se apagó con una solución 1:1 de carbonato de amonio saturado y bisulfato de potasio 0.5 N. La suspensión negra se vuelve de verdosa a azul. Se forma un precipitado (azul claro). Este se filtró. El licor madre se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró para obtener el (4R)-4-bencil-3-[(2R)-2-bromo-3-butylheptanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona como un semi-sólido crudo (verde) (8.49 g, 96.15%). Espectro de Masas (-ESI): 423 (M-H)-.

C. (4R)-3-[(2S)-2-Azido-3-butylheptanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona

Se adicionó gota a gota (5 min) tetrametilguanidina azida (TMGA) (5.398 g, 37.70 mmol) a una solución a 25°C de (4R)-4-bencil-3-[(2R)-2-bromo-3-butylheptanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (4.0 g, 9.42 mmol) en acetonitrilo (50 mL). La reacción se agitó por 4 días. Se tomó una alícuota y la TLC (EtOAc-hexano 1:4) indicó que la reacción se completó. El solvente se retiró *in vacuo*. El semi-sólido resultante de color negro se disolvió en CH₂Cl₂ (200 mL) y se apagó con HCl 1N (30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró *in vacuo* para obtener el (4R)-3-[(2S)-2-azido-3-butylheptanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona como un aceite crudo de color amarillo (3.61 g, 99.1%). Espectro de Masas (-ESI): 385 (M-H)-.

D. (2S)-2-Amino-3-butyl-1-heptanol

A una suspensión de LAH (1.219 g, 32.13 mmol) en THF (60 mL) se le adicionó (4R)-3-[(2S)-2-azido-3-butylheptanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (3.6 g, 9.37 mmol) gota a gota a 0°C durante 20 min. La reacción se calentó a 36°C por 18 h. La suspensión de reacción (marrón) se enfrió a 0°C y la reacción se apagó con H₂O (15 mL) y se lavó con NaOH 1N (30 mL) y H₂O (15 mL). Se deja agitar por 2 h para obtener una suspensión completamente blanca. La suspensión se filtró y el licor madre adicionalmente se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró *in vacuo* para obtener el (2S)-2-amino-3-butyl-1-heptanol como un aceite crudo de color amarillo (1.93 g, 73.75%). Espectro de Masas (+ESI): 188 (M+H)+.

E. *N-[(1S)-2-Butil-1-(hidroximetil hexil)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida*

Se adicionó gota a gota (5 min) 5-Clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (2.42 g, 11.55 mmol) como una solución en CH₂Cl₂ (20 mL) a una solución a 0°C de (4R)-3-[(2S)-2-azido-3-butylheptanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-ona (1.9 g, 10.14 mmol) y trietilamina (2.11 mL, 15.21 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. Se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (2x50 mL) y NaCl acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ se filtró, y se concentró para obtener un aceite crudo (2.98 g). El producto crudo se purificó mediante cro-

ES 2 267 853 T3

matografía de columna, silica gel malla 230-400, eluente: iniciando con 1:3 EtOAc-hexano y terminando con EtOAc-hexano 1:2 para proporcionar el N-[(1S)-2-butil-1-(hidroximetil hexil)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida como un sólido amorfo de color blanco (0.630 g, 16.9%). Espectro de Masas (-ESI): 366 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₅H₂₅NCIO₃S₂: C, 48.96; H, 7.12; N, 3.81. Encontrado: C, 49.08, H, 6.83, N, 3.82.

5

Ejemplo 206

N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-furansulfonamida

10

A. 2-Furansulfonil cloruro

Se adicionó pentacloruro de fósforo (15.29 g, 73.44 mmol) poco a poco (precaución, formación de espuma) durante 5 min a 0°C a ácido clorosulfónico (21.39 g, 183.6 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C por 10 min. Luego, se adicionó furan (5.0 g, 73.44 mmol) en una porción y la suspensión oscura resultante se agitó a 0°C por 15 min durante el tiempo que la formación de espuma ocurre y decrece. La mezcla de reacción luego se vertió sobre hielo y la suspensión resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (150 mL). El extracto orgánico se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El solvente se retiró *in vacuo* para proporcionar el 2-furansulfonil cloruro como un aceite de color negro (1.01 g, 7.9%). ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.4 (d, 1H); 6.38 (d, 1H); 6.35 (d, 1 H).

20

B. *N-[(1S, 2S)-1-(Hidroximetil-2-metilbutil)-2-furansulfonamida*

Se adicionó gota a gota (5 min) 2-Furansulfonil cloruro (1.01 g, 8.69 mmol) como una solución en CH₂Cl₂ (5 mL) a una solución a 0°C de L-isoleucinol (0.909 g, 7.83 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) y trietilamina (2.42 mL, 17.38 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. Se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (2x50 mL) y NaCl acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para obtener un aceite crudo de color negro (0.65 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, silica gel malla 230-400, eluente: iniciando con 1:3 EtOAc-hexano y terminando con EtOAc-hexano 1:2 para proporcionar el N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-furansulfonamida como un sólido amorfo de color blanco (0.155 g, 72.12%). Espectro de Masas (-ESI): 246 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₀H₁₇ClNO₄S: C, 48.57; H, 6.93; N, 5.66. Encontrado: C, 48.72; H, 6.78; N, 5.39.

Ejemplo 207

35

N-[(1S,2S)-1-(Hidroximetil-2-metilbutil)-5-yodo-2-tiofenosulfonamida

A. 5-Bromo-N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-tiofenosulfonamida

Se adicionó gota a gota (5 min) 5-Bromotiofeno-2-sulfonil cloruro (5.0 g, 19.11 mmol) como una solución en CH₂Cl₂ (10 mL) a una solución a 0°C de L-isoleucinol (2.108 g, 18.16 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) y trietilamina (3.77 mL, 27.24 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. Se diluyó en cloruro de metileno (100 mL) y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (2x50 mL) y NaCl acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para obtener un sólido crudo completamente-amarillo (5.2 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, silica gel malla 230-400, eluente: iniciando con EtOAc-hexano 1:4 y terminando con 1:1 EtOAc-hexano para proporcionar el 5-bromo-N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-tiofenosulfonamida como un sólido amorfo de color blanco (4.3 g, 70.49%). Espectro de Masas (-ESI): 246 (M-H)-.

50

B. *N-[(1S, 2S)-1-(Hidroximetil-2-metilbutil)-5-(tributilstannil)-2-tiofenosulfonamida*

Se adicionaron Bis (Tributiltin) (9.28 mL, 18.52 mmol) y tetrakis(trifenil fosfina)paladio (0) (0.7133 g, 0.617 mmol) a una solución de 5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-tiofenosulfonamida (4.2 g, 12.34 mmol) en 1,4-dioxano (42 mL). La solución marrón se calentó a reflujo durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. La suspensión luego se filtró y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener un aceite crudo de color amarillo (2.1 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, silica gel malla 230-400, eluente: EtOAc-hexano 1:2 para proporcionar el N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-5-(tributilstannil)-2-tiofenosulfonamida como un aceite de color amarillo (0.88 g, 12.9%). Espectro de Masas (-ESI): 551 (M-H)-. C. N-[(1S,2S)-1-(Hidroximetil-2-metilbutil)-5-yodo-2-tiofenosulfonamida

60

A una solución de N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-5-(tributilstannil)-2-tiofeno sulfonamida (0.35 g, 0.633 mmol) en metanol (4 mL) se le adicionó secuencialmente acetato de sodio (0.104 g, 1.27 mmol), yoduro de sodio (0.190 g, 1.27 mmol en H₂O) y Cloramina T trihidrato (0.36 g, 1.27 mmol en metanol (0.5 mL)). La solución amarillo-claro viró de rojo a naranja bajo la adición de Cloramina T. La reacción se agitó a 25°C por 2 h y luego se apagó con la adición de bisulfito de sodio 1 M (10 mL). Después de la adición de H₂O (10 mL), la capa acuosa se lavó con dietil éter (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró para obtener un aceite de color amarillo claro (0.210 g). El producto crudo se purificó por HPLC (sil (25 x 0.46 cm); rata de flujo, 1.0 mL/min; eluente, 6% MTBE en CH₂Cl₂) para proporcionar el N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-5-yodo-2-tiofenosulfonamida

65

ES 2 267 853 T3

como un sólido amorfo de color blanco (0.125 g, 51.02%). Espectro de Masas (-ESI): 388 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₁H₁₇NIO₄S₂. 0.07 EtOAc: C, 31.58; H, 4.21; N, 3.64. Encontrado: C, 31.22; H, 4.22; N, 3.54.

Ejemplo 208

5

5-Fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-tiofenosulfonamida

A. N-[(1S,2S)-1-(Hidroximetil-2-metilbutil)-5-(trimetilstannil)-2-tiofenosulfonamida

10 Se adicionaron Hexametilditin (5.055 g, 15.43 mmol) y tetrakis (trifenil fosfina) paladio (0) (0.7133 g, 0.617 mmol) a una solución de 5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-tiofenosulfonamida (preparado como en el Ejemplo 199, Parte A) (3.5 g, 10.27 mmol) en 1,4-dioxano (70 mL). La solución marrón se calentó a reflujo durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. La suspensión luego se filtró y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener un aceite crudo de color amarillo (2.1 g).
15 El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, silica gel malla 230-400, eluente: EtOAc-hexano 1:2 para obtener N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-5-(trimetilstannil)-2-tiofenosulfonamida como un aceite de color amarillo (3.1 g, 70.8%). Espectro de Masas (-ESI): 425 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₁H₁₇NIO₄S₂: C, 36.64; H, 5.91; N, 3.29. Encontrado: C, 36.64; H, 5.81; N, 3.21.

20 B. 5-Fluoro-N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-tiofenosulfonamida

Una solución de N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-5-(trimetilstannil)-2-tiofeno sulfonamida (1.0 g, 2.34 mmol) en acetonitrilo seco (20 mL) se agitó bajo nitrógeno a 25°C. Se adicionó Selectfluor (0.850 g, 2.40 mL) en una porción y la solución se agitó por 19 h a 25°C. Después de 3 h un precipitado blanco empieza a aparecer. Se
25 tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción no se completó. Principalmente, se presentó material inicial. La reacción se calentó a 80°C por 6 h. Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. La suspensión luego se filtró y el solvente se retiró *in vacuo* para obtener un aceite crudo de color amarillo (0.6 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, silica gel malla 230-400, eluente: EtOAc-hexano 1:2 para obtener 5-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metil-butil)-2-tiofenosulfonamida como un sólido amorfo de color blanco (0.102 g, 15.49%). Espectro de Masas (-ESI): 280 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₀H₁₆NFO₄S₂: C, 42.69; H, 5.73; N, 4.98. Encontrado: C, 42.47; H, 5.74; N, 4.87.

Ejemplo 209

35 4-[1-(5-Cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-2-hidroxi-etil]-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster

A. t-Butil 4-((1S)-1-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbanoil]amino)-2-hidroxi-etil)piperidina-1-carboxilato

A una solución de cloruro cianúrico (1.44 g, 7.80 mmol) en DME (40 mL) se le adicionó N-metil morfolina (0.79 g, 7.80 mmol) a 25°C. Un precipitado blanco se forma y a su mezcla 4-[carboxi-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonoilamino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster (3.75 g, 7.80 mmol) se adicionó como una solución se disuelve en DME (20 mL). Después de 5 h, la mezcla se filtró y el líquido filtrado se enfrió en un baño de hielo a 0°C y se
40 adicionó NaBH₄ (0.44 g, 11.63 mmol) previamente disuelto en H₂O (15 mL) con pipeta. La mezcla de reacción se agitó por 20 min adicionales a 0°C. Se adicionó dietil éter (100 mL) seguido por acidificación utilizando una solución de HCl 1N. La fase orgánica luego se separó y se lavó con una solución al 10% de Na₂CO₃ seguido por salmuera y luego se secó sobre MgSO₄. La filtración y evaporación producen un crudo vidrioso que se sometió a cromatografía instantánea utilizando acetato de etilo-hexano, 1-1 como eluente. Esto dio el producto deseado como un sólido (1.03 g, 28%). MS (+ESI) 367.1 ([M+H]⁺); 282.2; 189.1.

50 B. t-Butil 4-[(1S)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-piperidinacarboxilato

Al ter-butil 4-((1S)-1-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbanoil]amino)-2-hidroxi-etil)piperidina-1-carboxilato (0.95 g, 2.03 mmol) se le adicionó 20% de piperidina en dimetilformamida (20 mL) todo a una vez. La reacción se agitó durante la noche a 25°C. La dimetilformamida se evaporó completamente y el residuo crudo se sometió a cromatografía instantánea utilizando cloruro de metileno-metanol-amonio hidróxido, 95-5-0.1% como eluente. El producto amina se produce como un aceite que se cristaliza por reposo (0.392 g, 80%). MS (+ESI) 245.2 ([M+H]⁺); 189.2; 150.2.

60 C. 4-[1-(5-Cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-2-hidroxi-etil]-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster

A una mezcla agitada de ter-butil 4-[(1S)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-piperidinacarboxilato (0.107 g, 0.44 mmol), trietilamina (0.046 g, 0.46 mmol) y cloruro de metileno (5 mL) fría a 0°C, se le adicionó 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (0.095 g, 0.44 mmol) como una solución disuelta en 2 mL de cloruro de metileno, gota a gota con pipeta. Después de 15 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó llegar a 25°C y agitar durante la noche. La reacción se apagó vertiendola en solución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL) y cloruro de metileno adicional (15 mL). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con solución de HCl 1N, H₂O, salmuera y se secó sobre MgSO₄. La fase orgánica se filtró y se evaporó para producir un aceite crudo que se sometió a cromatografía instantánea utilizando acetato de etilo-hexano, 1-1 como eluente. Esta produce el compuesto de título como un sólido (0.109 g, 58%). MS

ES 2 267 853 T3

(+APCI) 442.18 ([M+NH₄]⁺); 386.08; 357.01; 325.07; 307.01; 285.06. Anal. Calc. para C₁₆H₂₅ClN₂O₅S₂: C, 45.22; H, 5.93; N, 6.59; Encontrado: C, 45.31; H, 5.87; N, 6.44.

Ejemplo 210

5

N-[(1S,2S)-1-(Hidroximetil-2-metilbutiltiofeno-2-sulfonamida

A una solución de 2-tiofenosulfonil cloruro (1 g, 5.48 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y (S)-isoleucinol (642 mg, 5.48 mmol) se le adicionó base de Hunig (1.05 mL, 6.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 24 h. El solvente se retiró y el aceite se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución se lavó con agua (2 x 100 mL), salmuera (1 x 100 mL), y se secó sobre Na₂SO₄. La sulfonamida deseada (m/z = 264.0 (M+H), rt = 0.79 min) se aisló por RP-HPLC semipreparativa utilizando las condiciones delineadas por el ejemplo 195.

Ejemplo 211

15

5-Cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-bencilaminociclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida

A. Parte 1

20

Una solución de (S)-2-(5-Cl-tiofenosulfonamido)-2-(4-hidroxiciclohexil)-N,O-acetónido (4.8 g, 12.7 mmol, ver ejemplo 199 parte 1-3) en CH₂Cl₂ (50 mL) se adicionó a una suspensión de PCC (5.46 g, 25.3 mmol), silica gel (5.46 g) y acetato de sodio (1 g, 12.2 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL). La mezcla resultante de reacción se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se diluyó con Et₂O y se filtró. El sólido se lavó con dietiléter (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. El solvente se retiró *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando EtOAc/Hexano 1:1 como eluyente para dar la cetona como un sólido de color blanco (4 g, 84%) (pureza del 100%).

B. Parte 2

30

A una solución de (S)-2-(5-Cl-tiofenosulfonamido)-2-(4-ciclohexanona)-N,O-acetónido (340 mg, 0.9 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) se le adicionó bencilamina (118 μL, 1.08 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (286 mg, 1.35 mmol), y ácido acético (52 μL, 0.9 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante la noche con lo cual la reacción se apagó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con dietil éter y se evaporó. Al residuo resultante lentamente se le adicionó ácido acético (10 mL de 80%) y la reacción se calentó a 40°C por nueve días. El ácido acético se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH/CH₂Cl₂/0.5-1% NH₄OH) para proporcionar el deseado compuesto (254 mg, 66%) como una mezcla de diastereómeros.

35

Los siguientes compuestos (Ejemplos 211-220, Tabla 20) se prepararon utilizando (S)-2-(5-Cl-tiofenosulfonamido)-2-(4-ciclohexanona)-N,O-acetónido (del Ejemplo 211, parte 1) con bencilamina, metilamina, etilamina, propilamina, allilamina, 3-(aminometil piridina, morfolina, 4-(aminometil piridina, 2-(aminometil piridina, y glicina etil éster como se muestra en el Ejemplo 211.

40

TABLA 20

45

Datos³ LCMS: Ión molecular y tiempo de retención

50

55

60

65

R-NH ₂	
bencilamina	Ex. 211 427.2 (M-H), 0.62 min 427.2 (M-H), 0.66 min
metilamina	Ex. 212 351.2 (M-H), 0.39 min 351.1 (M-H), 0.45 min
etilamina	Ejemplo 213 365.2 (M-H), 0.47 min 365.2 (M-H), 0.53 min
n-propilamina	Ex. 214 379.2 (M-H), 0.55 min 379.2 (M-H), 0.59 min

ES 2 267 853 T3

TABLA 20 (continuación)

5	allilamina	Ex. 215 376.9 (M-H), 0.42 min 376.9 (M-H), 0.47 min
10	3-(aminometil piridina)	Ex. 216 427.9 (M-H), 0.35 min 427.9 (M-H), 0.41 min
15	morfolina	Ex. 217 406.9 (M-H), 0.40 min 406.9 (M-H), 0.44 min
20	4-(aminometil piridina)	Ex. 218 428.0 (M-H), 0.49 min 428.0 (M-H), 0.51 min
25	2-(aminometil piridina)	Ex. 219 428.0 (M-H), 0.36 min 428.0 (M-H), 0.37 min
30	glicina etil éster	Ex. 220 423.0 (M-H), 0.47 min 423.0 (M-H), 0.51 min

Ejemplo 221A

Método 1

35 5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-formilbutil] tiofeno-2-sulfonamida

A. 5-(1-Etil-propil)-imidazolidina-2,4-diona

40 Cianuro de sodio (12.0 g, 244.8 mmol) y 2-etilbutiraldehído (10.0 mL, 81.3 mmol) se adicionaron a carbonato de amonio (25.4 g, 325.3 mmol) en H₂O (300 mL). Se adicionó etanol (300 mL) y las sales se precipitaron. La mezcla de reacción se calentó a 90°C. Después de 1 h, la mezcla se vuelve homogénea y se agitó a 90°C por 18 h. Después del enfriamiento a 25°C, aproximadamente 500 mL del solvente se retiró *in vacuo*. Se adicionó HCl concentrado para acidificar la mezcla a pH 1-2 y se forma un precipitado. Se filtró y el precipitado se recristalizó con EtOAc para proporcionar el 5-(1-etil-propil)-imidazolidina-2,4-diona como un sólido de color blanco (12.9 g, 93%). Espectro de Masas (-ESI): 169 (M-H)-.

B. N-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etilnorvalina

50 5-(1-Etil-propil)-imidazolidina-2,4-diona (12.3 g, 72.3 mmol) se disolvió en 150 mL de solución acuosa de NaOH (11.6 g, 289.2 mmol). La solución se calentó por microondas en un recipiente sellado por 1 h. (Condiciones del microondas: 15 min @ 100% poder, 150°C, 50 psi, luego 5 min poder 0%, luego 15 min @ poder 100%, 150°C, 50 psi, luego se repite la secuencia). Se retiraron el agua y el hidróxido de amonio de la mezcla de reacción *in vacuo* y la mezcla aminoácido y NaOH cruda resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

55 La mezcla aminoácido y NaOH cruda se disolvió en 300 mL de agua. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. 5-Clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (17.3 g, 79.5 mmol) se disolvió en 100 mL de THF y se adicionó gota a gota a la mezcla de reacción durante 0.5 h. Después de 1 h la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a 25°C y se agitó por 16 h. El THF se retiró *in vacuo* y luego la mezcla se acidificó a pH 1 con HCl 1N. Después de cerca de 15 min, un precipitado comenzó a salir fuera de la solución blanca lechosa. Después de 1 h, la mezcla se enfrió en un refrigerador por 1 h y luego se filtró. El precipitado se lavó con HCl 1 N para proporcionar el N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etilnorvalina como un sólido de color blanco (18.5 g, 78%). Espectro de Masas (-ESI): 325 (M-H)-.

C. N-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etil-L-norvalina

65 (+)-(1S,2R)-Efedrina hemihidrato (16.7 g, 95.6 mmol) se adicionó a una suspensión de N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etilnorvalina (31.2 g, 95.6 mmol) en 185 mL de EtOH. La mezcla se calentó ligeramente para disolver los sólidos y se formó un precipitado. Después del enfriamiento a 5°C por 18 h la suspensión resultante se filtró y el

ES 2 267 853 T3

precipitado se lavó con EtOH frío y EtOAc para dar una producción del 27% de la sal diastereomérica. La sal se recristalizó con EtOAc en ebullición (420 mL), luego se filtró completamente. El sólido resultante de color blanco luego se disolvió en 300 mL de EtOAc y 300 mL de HCl 1N. Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con HCl 1N (2 x 200 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar el N-[(5-loro-2-tienil) sulfonil]-3-etil-L-norvalina como un sólido de color blanco (5.6 g, 18%). Con HPLC Quiral [chiralpak AD (25 x 0.46 cm), 8:2 hexano (0.1% TFA): isopropanol, el L-isómero eluye a 9.6 min y el D-isómero eluye a 13.1 min] indicó una pureza quiral del 96%.

[α]_D²⁵ = +44.5° (c = SOLUCIÓN 1%, MeOH). Espectro de Masas (-ESI): 325 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₁H₁₆ClNO₄S₂: C, 40.55; H, 4.95; N, 4.30. Encontrado: C, 40.30; H, 4.78; N, 4.16.

D. 5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)-2-tiofenosulfonamida

Al N-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etil-L-norvalina (5.6 g, 17.2 mmol) en THF (150 mL) a 0°C se adicionó una solución de complejo borano tetrahidrofurano 1 M en THF (69 mL, 69 mmol) gota a gota por medio de un embudo de adición. Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó por 18 h. Luego se apagó con 90 mL de 10% AcOH en MeOH lentamente. Los volátiles se retiraron *in vacuo*. El residuo luego se disuelve en EtOAc (300 mL) y se lava con NaHCO₃ acuoso sat. (3 x 200 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a un precipitado de color blanco (5.1 g, producción del 96%, 96% de pureza quiral). El precipitado se recristalizó con heptano/EtOAc, 4:1, para dar el óptimamente puro 5-cloro-N-[(S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)-2-tiofenosulfonamida como agujas blancas (4.4 g, producción del 81%). [α]_D²⁵ = +4.5E (c = 1% SOLUCIÓN, DMSO). Espectro de Masas (-ESI): 310 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₁H₁₈ClNO₃S₂: C, 42.37; H, 5.82; N, 4.49. Encontrado: C, 42.37; H, 5.79; N, 4.38. E. 5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-formilbutil] tiofeno-2-sulfonamida.

Se adicionó Piridinio dicromato (2.4 g, 6.4 mmol) a una solución de 5-cloro-N-[(S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)-2-tiofenosulfonamida (0.5 g, 1.6 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (eluyente: EtOAc-hexano 1:4) para dar el 5-cloro-N-[(S)-2-etil-1-formilbutil] tiofeno-2-sulfonamida como un sólido de color blanco (303 mg, 61%). [α]_D²⁵ = +136.76E (c = 1% SOLUCIÓN, CHCl₃). Espectro de Masas (-ESI): 308 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₁H₁₆ClNO₃S₂: C, 42.64; H, 5.21; N, 4.52. Encontrado: C, 42.57; H, 5.24; N, 4.52.

Ejemplo 221B

Método 2

5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-formilbutil] tiofeno-2-sulfonamida

A. (S)-3-Etil-2-[(S)-1-feniletil]amino}pentanonitrilo

A la (S)-(-)- α -metilbencilamina hidrocioruro sal (1.2 g, 7.6 mmol) en 80 mL de 1:1 MeOH/H₂O se le adicionó potasio de cianuro (0.5 g, 7.6 mmol) y 2-metilbutiraldehído (0.94 mL, 7.6 mmol). Un precipitado formado después de 30 min. Después de 20 h, la suspensión se filtró y se lavó con H₂O para dar el (S)-3-etil-2-[(S)-1-feniletil] amino} pentanonitrilo como un polvo de color blanco (1.29 g, 74%). Espectro de Masas (+ESI): 310 (M+H)+. Anal. Calc. para C₁₅H₂₂N₂: C, 78.21; H, 9.63; N, 12.16. Encontrado: C, 77.90; H, 9.75; N, 12.32.

B. 3-Etil-N 2-[(S)-1-feniletil]-L-norvalinamida

A 25 mL de ácido sulfúrico a 0°C se le adicionó (S)-3-etil-2-[(S)-1-feniletil] amino} pentanonitrilo (2.7 g, 11.6 mmol) poco a poco. La mezcla se calentó a 25°C. Después de 2 días, la mezcla de reacción se vertió sobre aproximadamente 100 g de hielo molido. Se adicionó NH₄OH concentrado para neutralizar el ácido. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para dar el 3-etil-N 2-[(S)-1-feniletil]-L-norvalinamida (2.6 g, 90%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. Espectro de Masas (+ESI): 249 (M+H)+. Anal. Calc. para C₁₅H₂₄N₂O: C, 72.54; H, 9.74; N, 11.28. Encontrado: C, 72.24; H, 10.04; N, 11.01.

C. 3-Etil-L-norvalinamida

Una mezcla de 3-etil-N 2-[(S)-1-feniletil]-L-norvalinamida (2.6 g, 10.5 mmol) y 5% de Pd/C (800 mg) se agitó por 24 h en un equipo Parr bajo 3 atm de H₂. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite y el solvente se retiró *in vacuo* para dar el 3-etil-L-norvalinamida como un sólido de color blanco (1.4 g, 93%), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Espectro de Masas (+ESI): 145 (M+H)+.

D. N-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etil-L-norvalina

3-Etil-L-norvalinamida (1.2 g, 4.8 mmol) se disolvió en HCl conc. (10 mL) y se calentó a 100°C por 16 h. La mezcla de reacción se concentró a un sólido de color blanco que consiste de la sal hidrocioruro aminoácido y un equivalente de NH₄Cl, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

ES 2 267 853 T3

El aminoácido sal hidrocloreto con 1 equivalente de NH_4Cl (0.28 g, 1.19 mmol) se disolvió en 6 mL de H_2O y luego se adicionó NaOH (0.24 g, 6.00 mmol). La solución se enfrió a 0°C y luego 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (0.29 g, 1.32 mmol) en 6 mL de THF se adicionó gota a gota. La mezcla se calentó a 25°C . Después de 19 h, el THF se retiró *in vacuo*. La solución remanente se diluyó con 10 mL de H_2O y se lavó con EtOAc (2 x 10 mL). La solución se acidificó con HCl 1N y se formó un precipitado. Este se filtró para dar el N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etil-L-norvalina como un sólido de color blanco (0.17 g, 44%). El HPLC quiral indica que solo el S-enantiómero está presente.

5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)-2-tiofenosulfonamida y 5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-formilbutil] tiofeno-2-sulfonamida luego se prepararon a partir del N-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etil-L-norvalina de acuerdo con el método 1 del Ejemplo 221A.

Ejemplo 221C

5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)-2-tiofenosulfonamida

Dentro de un frasco de 3L con 3-cuellos equipado con un tubo de entrada de nitrógeno, un agitador mecánico, y un embudo de adición con un tapón, se colocó borohidruro de litio (145 mL de una solución 2 M en THF, 0.29 mol). La solución se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C . Se adicionó gota a gota clorotrimetilsilano (73.8 mL, 0.58 mol) durante un periodo de 30 min. El baño de hielo se retiró y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el 2-(S)-amino-3-etil-ácido pentanoico (21.1 g, 0.145 mol), que se preparó de acuerdo con el Esquema 13, se adicionó en porciones como un sólido durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente como el baño de hielo se derrite. Después de 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C , y se adicionó metanol (217 mL) cuidadosamente durante un periodo de 80 min. La solución se agitó a temperatura ambiente por 40 min adicionales, luego se concentró bajo presión reducida en un baño de agua a 60°C . La suspensión resultante se hizo básica con hidróxido de sodio al 20% (37.5 mL). Se adicionó agua (37.5 mL), y la capa acuosa total se extrajo con cloruro de metileno (300 mL), y se secó (Na_2SO_4). La concentración bajo presión reducida dio el 2(S)-amino-3-etilpentanol como un aceite (17.3 g, 91%), que se utilizó inmediatamente o se almacenó en el congelador durante la noche: Opt. Rot. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.7\text{E}$ (solución al 1%, DMSO); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 4.38 (ancho s, 1H), 3.35 (dd traslapado con un ancho s a δ 3.32, $J=4.5$, 10.3 Hz, 3H), 3.14 (dd, $J=7.9$, 10.2 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.45-1.05 (m, 5H), 0.82 y 0.81 (dos tripletes traslapados, $J=7.4$ Hz, 6H); MS(+ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, 132 (60%).

Una mezcla de 2(S)-amino-3-etilpentanol (34.1 g, 0.26 mol) y cloruro de metileno (700 mL) se colocó bajo Argón, y se enfrió a 0°C . Se adicionó trietilamina (36.2 mL, 0.26 mol), seguido por la adición gota a gota de 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (56.4 g, 0.26 mol) en cloruro de metileno (400 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente como el baño de hielo se derrite. Después de 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en dos porciones de 0.6 L. Cada porción se diluyó con acetato de etilo (1L), y se lava tres veces con fosfato de potasio monohidrato saturado (200 mL), una vez con salmuera (200 mL), y se secó (Na_2SO_4). La concentración bajo presión reducida dio un sólido de color blanco (74.5 g, 92%). El producto (87.98 g) de muchas corridas se combinó y recristalizó con heptano: acetato de etilo caliente (4:1, 775 mL) para dar el compuesto de título como cristales (74.9 g, 85%); mp $115\text{-}117.6^\circ\text{C}$; Opt. Rot. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.81\text{E}$ (solución 1%, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=4.1$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J=4.1$ Hz, 1 H), 4.56 (t, $J=5.2$ Hz, OH), 3.31-3.15 (m, 3H), 1.40-1.15 (m, 4H), 1.07 (m, 1H), 0.79 y 0.76 (dos tripletes traslapados, $J=7.3$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 141.75, 133.73, 130.95, 127.60, 60.41, 56.89, 41.57, 21.31, 20.80, 11.79, 11.51; MS(-ESI): $[\text{M}-\text{H}]^-$, isótopo patrón 1 cloro, 310 (100%), 312 (30%); Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S}_2$: C, 42.37, H, 5.82, N, 4.49. Encontrado: C, 42.34, H, 5.65, N, 4.43. El HPLC quiral (Chiralpak AD, 25×0.46 cm, eluyente 8:2 hexano/isopropanol que contiene 0.1% TFA, rata de flujo 0.5 mL/min, detección UV a 254 nm, los tiempos de retención para los isómeros S y R son 10.95 min y 11.95 min, respectivamente) revela una relación S/R de 100.0:0.0.

Ejemplo 222

5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-(1-hidroxietil) butil] tiofeno-2-sulfonamida

Una solución de bromuro de metilmagnesio (1.4 M, 7.0 mL, 9.7 mmol) en tolueno/THF (75:25) se adicionó a 0°C solución de 5-cloro-N-[(S)-2-etil-1-formilbutil] tiofeno-2-sulfonamida (Ejemplo 221, 1.0 g, 3.2 mmol) en THF (30 mL). La mezcla se calentó to 25°C y después 2 h se apagó cuidadosamente con saturado acuoso amonio cloruro (25 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para dar un aceite incoloro. El producto se purificó mediante cromatografía de columna (Biotage), eluyente: EtOAc-hexano 1:4, para proporcionar el 5-cloro-N-[(S)-2-etil-1-(1-hidroxietil)butil] tiofeno-2-sulfonamida como un sólido de color blanco (876 mg, 83%). El producto es un diastereomérico mezcla con una relación de 3:7. mp $95\text{-}98^\circ\text{C}$. Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}_2$: C, 44.23; H, 6.19; N, 4.30. Encontrado: C, 44.25; H, 6.35; N, 4.29. Espectro de Masas (-ESI): 324 (M-H)-.

ES 2 267 853 T3

Ejemplo 223

5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-(1-hidroxi-1-metiletil)butil] tiofeno-2-sulfonamida

5 A. N-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etil-L-norvalina metiléster

Se adicionó trimetilsilildiazometano (3.1 mL, 6.1 mmol) a una solución de N-[(5-cloro-2-tienil) sulfonil]-3-etil-L-norvalina (1.0 g, 3.1 mmol) en THF (20 mL) y MeOH (5 mL). Después de 2 h la mezcla se concentró para dar el N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-3-etil-L-norvalina metiléster como un sólido de color blanco (1.0 g, 99%). Espectro de Masas (-ESI): 338.00 (M-H)-.

B. 5-Cloro-N-[(S)-2-etil-1-(1-hidroxi-1-metiletil) butil] tiofeno-2-sulfonamida

Una solución de bromuro de metilmagnesio (1.4 M, 9.5 mL, 13.2 mmol) en tolueno/THF (75:25) se adicionó a una solución a 0°C de N-[(5-cloro-2-tienil) sulfonil]-3-etil-L-norvalina metiléster (0.90 g, 2.65 mmol) en THF (26 mL). La solución se dejó calentar a 25°C, luego se calentó a 55°C y se agitó por 18 h. Luego se enfrió a 0°C y se apagó lentamente con NH₄Cl acuoso saturado. Se adicionó EtOAc (75 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para dar un aceite de color amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (Biotage), eluente: EtOAc-hexano 1:4, para proporcionar el 5-cloro-N-[(S)-2-etil-1-(1-hidroxi-1-metiletil)butil] tiofeno-2-sulfonamida como un aceite incoloro (0.72 g, 80%). Espectro de Masas (-ESI): 338 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₃H₂₂ClNO₃S₂: C, 45.94; H, 6.52; N, 4.12. Encontrado: C, 46.10; H, 6.63; N, 4.04.

Ejemplo 224

25 5-Cloro-N-(2-hidroxi-1-tetrahydro-H-tiopiran-4-iletil) tiofeno-2-sulfonamida

A. (5-Cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-ácido acético

Se adicionó hidróxido de sodio (0.20 g, 5.04 mmol) a una mezcla de N-Fmoc-amino-(4-tetrahidrotiopiranyl) ácido acético (0.50 g, 1.26 mmol) en MeOH: agua, 2:1 (15 mL) a 25°C. La mezcla de reacción se dejó agitar por 20 h. La TLC (1:9 MeOH/CHCl₃) indica que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa de agua se concentró para dar un sólido de color blanco con NaOH remanente. Este sólido de color blanco se re-disuelve en H₂O: THF, 1:2 (15 mL) y se enfrió a 0°C. 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (0.683 g, 3.15 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y se adicionó a la mezcla gota a gota que luego se calentó a 25°C durante la noche. El HCl 1 N acuoso se adicionó para acidificar la mezcla a pH 1. Se adicionó EtOAc y las capas se separaron. El extracto orgánico se lavó con HCl 1 N, y H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para dar el (5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-ácido acético como un sólido negro rojizo (0.14, 31%), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación. Espectro de Masas (+ESI): 357 (M+H)+.

40 B. 5-Cloro-N-(2-hidroxi-1-tetrahydro-H-tiopiran-4-iletil) tiofeno-2-sulfonamida

(5-Cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-ácido acético (0.14 g, 0.40 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y se enfrió a 0°C. Una solución del complejo borano tetrahydrofurano (1 M, 3.2 mL, 3.2 mmol) en THF se adicionó gota a gota y la mezcla se dejó calentar a 25°C durante la noche. Los solventes volátiles se retiraron *in vacuo* y el aceite resultante naranja se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, HCl 1N, y NaHCO₃ acuoso saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (Biotage), eluente: 1:1 EtOAc: hexano, para proporcionar el 5-cloro-N-(2-hidroxi-1-tetrahydro-H-tiopiran-4-iletil) tiofeno-2-sulfonamida (40 mg, 30%) como un sólido de color blanco. mp 108-110°C. Espectro de Masas (-ESI): 340 (M-H)-. Anal. Calc. para C₁₁H₁₆ClNO₃S₂: C, 38.64; H, 4.72; N, 4.10. Encontrado: C, 38.80; H, 4.69; N, 3.88.

Ejemplo 225

55 5-Cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-piperidin-4-iletil]tiofeno-2-sulfonamida

A una solución de 4-[1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-2-hidroxi-etil]-piperidina-1-ácido carboxílico terbutil éster (0.204 g, 0.48 mmol (ver ejemplo 209)) disuelta en diclorometano (2 mL) a 0°C se le adicionó ácido trifluoroacético (0.5 mL). La reacción se dejó calentar a 25°C y agitar durante la noche. La mezcla luego se concentró y se adicionó diclorometano y se evaporó 6 veces para producir un sólido crudo. La purificación por HPLC (columna C-18, (21x75 mm) con un sistema de elución 60-100% acetonitrilo-agua+0.1% TFA, 20 min de gradiente) dio el producto como un aceite (0.0166 g, 11%). MS (ESI) *m/z* 325 ([M+H]+).

65

ES 2 267 853 T3

Ejemplo 226

N-[(S)-2-Etil-1-(hidroximetil butil)] tiofeno-2-sulfonamida

5 A. *N-[(1S)-2-Etil-1-(hidroximetil butil)-5-(trimetilstannil)] tiofeno-2-sulfonamida*

Una solución de 5-bromo-*N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)] tiofeno-2-sulfonamida* (0.71 g, 2.0 mmol), hexametiliditina (0.983 g, 3.0 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0.115 g, 0.10 mmol) y 1,4-dioxano (15 mL) se sometió a reflujo por 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a 25°C, se adicionó diclorometano (10 mL) y la mezcla se filtró y se evaporó para dar el producto como un aceite crudo (0.49 g), que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa, parte B. MS (-ESI) 439.20 ([M-H]).

B. *N-[(S)-2-Etil-1-(hidroximetil butil)] tiofeno-2-sulfonamida*

15 A una mezcla agitada de acetonitrilo anhidro (6 mL) y *N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)-5-(trimetilstannil)] tiofeno-2-sulfonamida* (0.24 g, 0.56 mmol) se le adicionó Selectfluor (Aldrich) (0.204 g, 0.57 mmol) todo de una vez. La mezcla se calentó a 75°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó 16 h y luego se enfrió a 25°C y se filtró. La evaporación del solvente produce un sólido crudo que se coloca en acetato de etilo y se filtró otra vez para remover los sólidos insolubles. La evaporación del solvente remanente produce un aceite que se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando hexano-acetato de etilo 2:1 como eluyente, produciendo el compuesto de título como el producto mayor (0.051 g, 33%). MS (-ESI) 276.20 ([M-H]).

Ejemplo 227

25 *N-[(S)-2-Etil-1-(hidroximetil butil)-5-fluorotiofeno-2-sulfonamida*

Este compuesto se sintetizó como un producto lateral utilizando el procedimiento encontrado en el ejemplo 226 (partes A y B) y se aisló a partir de la misma cromatografía instantánea de columna como un sólido (0.024 g, 15%). MS (-ESI) 294.20 ([M-H]).

30

Ejemplo 228

5-Cloro-N-[(1S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-hidroxietyl] tiofeno-2-sulfonamida

35 A. *9H-Fluoren-9-ilmetyl-(1S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-hidroxietylcarbamat*

Se adicionó Borano-THF 1N (24.18 mL) gota a gota durante 30 min a 0°C a una solución de (2S)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-il[[9H-fluoren-9-ilmetyl]carbamoyl] amino] ácido etanoico (2.0 g, 4.84 mmol) en anhidro tetrahydrofurano (20 mL). La reacción se dejó calentar a 25°C durante la noche, y luego se apagó mediante la adición de 10.0 mL de ácido acético al 10% en metanol. Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se lava con HCl 1N, agua y NaHCO₃ 10%. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un aceite crudo de color amarillo (1.8 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, sílica gel malla 230-400, eluyente: EtOAc-hexano 1:2. Esta produce el compuesto de título como un sólido amorfo (1.05 g, 54.4%). Espectro de Masas (-ESI): 398 (M-H)⁻. (+ESI): 400 (M+H)⁺.

45

B. (2S)-2-Amino-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il) etanol

Se adicionó piperidina al 20% en DMF (15 mL) a una solución de 9H-fluoren-9-ilmetyl-(1S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-hidroxietylcarbamat (1.05 g, 2.63 mmol) en DMF (5 mL). La reacción se agitó a 25°C por 19 h. después de la evaporación del solvente, el producto crudo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un aceite crudo de color amarillo (1.05 g). Espectro de Masas (+ESI): 179 (M+H)⁺.

50

C. *5-Cloro-N-[(1S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-hidroxietyl] tiofeno-2-sulfonamida*

55 Se adicionó 5-Clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (0.856 g, 3.94 mmol) gota a gota (5 min) como una solución en CH₂Cl₂ (5 mL) a una solución a 0°C de (2S)-2-amino-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il) etanol (0.46 g, 2.63 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y trietilamina (3.8 mL, 5.26 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1:1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. Se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (2x50 mL), NaCl acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un aceite crudo (0.89 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, sílica gel malla 230-400, eluyente: EtOAc-hexano 1:4 para proporcionar el 5-cloro-*N-[(1S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-hidroxietyl] tiofeno-2-sulfonamida* como un sólido amorfo de color blanco (0.361 g, 38.4%). Espectro de Masas (-ESI): 356 (M-H)⁻. Anal. Calc. para C₁₅H₁₀ClNO₃S₂: C: 50.34 H: 4.51 N: 3.91 Encontrado: C: 50.28 H: 4.36 N: 3.77.

65

ES 2 267 853 T3

Ejemplo 229

5-Cloro-N-[(1S, 2S)-1-[(Z)-(hidroxiimino)metil]-2-metilbutiltiofeno-2-sulfonamida

5 Una solución de 5-cloro-N-[(1S,2S)-1-formil-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida (Ejemplo 118, 1.0 g, 3.4 mmol), hidroxilamina hidrocloreto (0.464 g, 6.78 mmol) y acetato de sodio (0.556 g, 6.78 mmol) en metanol (10 mL) se agitó bajo reflujo por 19 h. Después de la evaporación del solvente, el residuo se diluyó con K₂CO₃ acuoso (20 mL) y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (2x40 mL). Los extractos de reacción combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un aceite crudo (0.89 g). El producto crudo se purificó mediante
10 cromatografía de columna, sílica gel malla 230-400, eluyente: EtOAc-hexano 1:4. Esta produce el compuesto de título (Z-isómero) como un sólido amorfo de color blanco (32 mg, 3.1%). Espectro de Masas (-ESI): 309 (M-H)⁻. Anal. Calc. para C₁₀H₁₅ClN₂O₃S₂ · 0.10 C₄H₈O₂: C: 39.08 H: 4.98 N: 8.76 Encontrado: C: 38.72 H: 4.67 N: 8.43.

Ejemplo 230

15 5-cloro-N-[(S, S)-1-[(E)-(hidroxiimino) metil]-2-metilbutiltiofeno-2-sulfonamida

Una solución de 5-cloro-N-[(1R,2S)-1-formil-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida (Ejemplo 118, 1.0 g, 3.4 mmol), hidroxilamina hidrocloreto (0.464 g, 6.78 mmol) y acetato de sodio (0.556 g, 6.78 mmol) en metanol (10 mL) se agitó
20 bajo reflujo por 19 h. Después de la evaporación del solvente, el residuo se diluyó con K₂CO₃ acuoso (20 mL) y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (2x40 mL). Los extractos de reacción combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para obtener un aceite crudo (0.89 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, sílica gel malla 230-400, eluyente: EtOAc-hexano 1:4. Esta produce el compuesto de título (E-isómero) como un sólido amorfo de color blanco (300 mg, 28.3%). Espectro de Masas (-ESI): 309 (M-H)⁻. Anal.
25 Calc. para C₁₀H₁₅ClN₂O₃S₂ · 0.40 C₄H₈O₂: C : 40.26 H: 5.30 N: 8.09. Encontrado: C: 39.78 H: 5.23 N: 7.77.

A. Dietil-3-etil-5-oxopirrolidina-2,2-dicarboxilato

A 150 mg de sodio disueltos en 150 mL de etanol absoluto se adicionó dietil acetamidomalonato (5.3 g, 25 mmol)
30 y etil-(2E)-pent-2-enoato (3.5 g, 27.3 mmol). La mezcla de reacción luego se sometió a reflujo por 20 h. Después de este periodo de tiempo, se adicionaron 2 mL de ácido acético glacial, se retiraron los volátiles bajo presión con la ayuda de un aspirador de agua y un baño de calentamiento. Con el enfriamiento el residuo se solidificó. El residuo se disolvió en 50 mL de tolueno y a este se le adicionaron 20 mL de éter de petróleo. El producto se precipitó cuando la mezcla se enfrió. Los cristales se colectaron y se lavaron con agua y además se secaron *in vacuo* para obtener un
35 sólido de color blanco (5.6 g, 79.77%). Espectro de Masas (+ESI): 258 (M+H)⁺.

B. Ácido 3-Etilglutámico

5.6 g de Dietil-3-etil-5-oxopirrolidina-2,2-dicarboxilato (21.76, 84.67 mmol) se sometió a reflujo en 80 mL de
40 HBr humeante al 49% por 4 h. Después de este tiempo, los contenidos se colocaron *in vacuo* y los constituyentes volátiles se retiraron. El residuo pegajoso se disolvió en 25 mL de agua destilada y el agua se retiró como antes. El proceso se repitió una vez más. El residuo se disolvió en 20 mL de agua y el pH de la solución se ajustó a pH 3 con solución de amoníaco concentrado (2 mL). En este punto la precipitación del ácido etil glutámico se promueve por el enfriamiento sobre un baño de hielo o por la dilución de la solución acuosa con 100 mL de etanol absoluto. La
45 precipitación de la mezcla agua-etanol se completa en 48 h. Se debe tener cuidado al añadir el etanol lentamente para prevenir la precipitación de un indeseado producto lateral. El compuesto se purificó por cristalización con una mezcla de agua-etanol (1:1). Se produce el compuesto de título como un sólido amorfo de color blanco (3.5 g, 99%). Espectro de Masas (+ESI): 176 (M+H)⁺.

50 C. 3-Etil-2-metilpentano-1,5-diol

A una suspensión de LAH (2.06 g, 54.29 mmol) en THF (60 mL) se le adicionó ácido 3-etilglutámico (3.5 g, 21.71
55 mmol) gota a gota a 0°C durante 20 min. La reacción se calentó a 36°C por 18 h. La suspensión de reacción (gris) se enfrió a 0°C y se apagó con H₂O (3 mL) luego se lavó con NaOH 1N (9 mL) y H₂O (3 mL). Luego se agitó por 6 h a 25°C para obtener una suspensión completamente-blanca. La suspensión se filtró y el licor madre además se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el 3-etil-2-metilpentano-1,5-diol como un aceite crudo de color amarillo (2.85 g, 89.17%). Espectro de Masas (+ESI): 170 (M+Na)⁺.

60 D. 5-Cloro-N-[2-etil-4-hidroxi-1-(hidroximetil) butil] tiofeno-2-sulfonamida

Se adicionó 5-Clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (6.4 g, 24.48 mmol) gota a gota (5 min) como una solución en
65 CH₂Cl₂ (5 mL) a una solución a 0°C de 3-etil-2-metilpentano-1,5-diol (2.85 g, 19.34 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) y trietilamina (5.66 mL, 40.81 mmol). La solución se dejó calentar a 25°C durante la noche (19 h). Se tomó una alícuota y la TLC (1: 1 EtOAc-hexano) indicó que la reacción se completó. Se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (2x50 mL) y NaCl acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un aceite crudo (4.9 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna, sílica gel malla 230-400, eluyente: EtOAc-hexano 1:4 para proporcionar el 5-cloro-N-[2-etil-4-hidroxi-1-(hidroximetil

ES 2 267 853 T3

butil]tiofeno-2-sulfonamida como un sólido amorfo de color blanco (0.450 g, 7.3%). Espectro de Masas (-ESI): 326 (M-H)-.

1. Condiciones RP-HPLC Semi-preparativa

Sistema HPLC Semi-Preparativo Gilson con Software Unipoint.

Columna: Phenomenex C18 Luna 21.6 mm x 60 mm, 5 P

Solvente A: Agua (0.02% TFA solución reguladora)

Solvente B: Acetonitrilo (0.02% TFA solución reguladora)

Gradiente de Solventes: Tiempo 0: 10% B; 2.5 min: 10% B; 14 min: 90% B.

Rata de Flujo: 22.5 mL/min

El pico del producto se colectó basado en la absorción UV y se concentró.

2. Condiciones Analíticas LCMS

Hewlett Packard 1100 MSD con Software ChemStation

Columna: YMC ODS-AM 2.0 mm x 50 mm 5 P columna a 23°C;

3 µL inyección;

Solvente A: Agua (0.02% TFA solución reguladora)

Solvente B: Acetonitrilo (0.02% TFA solución reguladora)

Gradiente: Tiempo 0: 95% A; 0.3 min: 95% A; 4.7 min: 10% A; 4.9 min: 95% A.

Rata de Flujo 1.5 mL/min;

Detección: 254 nm DAD;

API-ES Scanning Mode Positive 150-700; Fragmentor 70 mV.

3. Condiciones Analíticas LCMS

ZMD (Waters) o Platform (Micromass) o LCZ (Micromass)

Columna: Zorbax SB-C8

Solvente: Acetonitrilo+H₂O que contiene 0.1% TFA o 0.1% FA

Gradiente: Gradiente: 2.5 min 15% Acetonitrilo - 95% Acetonitrilo

Rata de Flujo 3 mL/min

Detección: detección ELSD (SEDEX 55)

Detección UV 253 (Shimadzu)

Ejemplo 233

Ensayo de Liberación Represor (RRA)

Los compuestos generados como se describe en los Ejemplos 1 a 220 se probaron con el RRA de acuerdo con las técnicas publicadas [Shuey, D.J., Sheiffele, P., Jones, D., Cockett, M.I., y Quinet, E.M. (1999), "Repressor release: a useful tool for monitoring amiloide precursor proteína (APP) proteolysis in mammalian cells", *Society for Neuroscience Abstracts*, Vol. 25, 29th Annual Meeting de Society por Neuroscience, Miami Beach, Florida, October 23-28, 1999]. Brevemente, este ensayo se realiza como sigue.

ES 2 267 853 T3

A. Cultivo Celular

Las células CHO-K1 se cultivaron en medio DMEM completo (DMEM - Alta Glucosa con 10% suero fetal bovino, Aminoácidos No-esenciales 1%, y Penicilina-Estreptomicina 1%) a 37°C con 5% de CO₂. Dos millones de células se colocan en las placas de 10-cm platos 24 hrs antes de la transfección.

Se terminan las transfecciones transitorias según lo recomendado por Gibco BRL utilizando su sistema Plus Lipofectamina. Primero, 6 µg de pRSVO-luc y 6 µg de APP-lacI construcción de ADN se adicionaron a 460 µL del medio de transfección Opti-Mem y se incubaron con 30 µL del reactivo Pus por 15 minutos. Luego, una mezcla de lípidos de 40 µL del reactivo Lipofectamina y 460 µL del medio de transfección Opti-Mem se incubaron con la mezcla del reactivo ADN-plus por 15 minutos. Durante la incubación de ADN-lípido, las células CHO-K1 se lavan una vez y se cubren con 5.0 mL de medio DMEM sin Penicilina-Estreptomicina. La preparación ADN-lípido luego se lamina sobre estas células y se incuba a 37°C durante la noche.

Uno y un millón y medio de células de transfección por pozo (volumen total 100 µL) se colocaron en placas en Placas de Cultivo Packard 96-pozos opacas, estériles en medio total DMEM claro (DMEM - sin fenol rojo) y se incubaron a 37°C con 5% de CO₂ por 3-5 horas.

B. Dilución de Compuestos

Los compuestos se diluyen utilizando dos protocolos diferentes; un protocolo se utiliza para compuestos suministrados limpios (polvo pesado en el vial) y el otro protocolo se utiliza para compuestos suministrados en solución (20 mM en DMSO en placas de 96-pozos). Para ambos protocolos, se prepararon Hepes 25 mM y Hepes 25 mM/DMSO al 1% recientes para utilizarse como diluentes. El Hepes/DMSO se utiliza como el diluyente control sobre todas las placas experimentales.

La siguiente tabla representa las etapas por dilución del compuesto (por favor notar que la última etapa es la adición del compuesto a las células/medio en la placa del cultivo tisular):

TABLA 21

	Concentración	Dilución
Solución Stock	10 mg/mL	x mg compuesto (vial) se diluye con 100% DMSO
Dilución 1	1 mg/mL	20 µL stock solución 180 µL 25 mM Hepes
Dilución 2	200 µg/mL	60 µL Dilución 1 240 µL 25 mM Hepes
Dilución 3 (en placa por células)	20 µg/mL	11.3 µL Dilución 2 (en 100 µL células/pozo)

Puesto que algunos compuestos llegan en el formato de 96-pozos a 20 mM, lo siguiente representa el protocolo para su dilución (notar que un peso molecular promedio de estos compuestos se utilizó para calcular estas diluciones y como arriba, la última etapa es la adición del compuesto a las células/medio en la placa de cultivo tisular):

TABLA 22

	Concentración	Dilución
Solución Stock (conc. original)	-	Solución 20 mM
Dilución 1	~200 µg/mL	6 µL stock solución 194 µL 25 mM Hepes
Dilución 2 (en Placa por célula)	~20 µg/mL	11.3 µL Dilución 2 (en 100 µL células/pozo)

Una vez que los compuestos se diluyen, se aplican en duplicado sobre las células en la placa de cultivo tisulares (preparado como arriba). Las células se incuban con el compuesto a 37°C con 5% de CO₂ por 36-48 horas adicionales.

ES 2 267 853 T3

C. Medición del Ensayo

Se realizaron ensayos de Luciferasa (reactivo LucLite, Packard) y se leyeron en un instrumento TopCount Packard. El medio se retiró de cada placa de 96-pozos y se reemplazó con 100 μ L de PBS por pozo (con Mg²⁺ y Ca²⁺). Un volumen igual (100 μ L) de LucLite lisis/sustrato de solución reguladora se adicionó a cada pozo y las placas se sellaron y mezclaron en la oscuridad en un agitador rotatorio por 15-30 minutos a temperatura ambiente. Luego las lecturas de Luciferasa se tomaron en el instrumento TopCount. Las mediciones se expresaron como unidades de luz relativas (RLU) y se calcularon y analizaron en Excel MS como sigue.

D. Análisis de datos

Los resultados del ensayo con respecto a los compuestos ilustrados en esta se proporcionan en la siguiente tabla. Un compuesto se considera activo en RRA si conduce a al menos un incremento de 1.5 veces en la actividad de luciferasa a 20 FM y es no-tóxico, como se determina por la pérdida de señal (incremento de ≤ 0.75 veces). El incremento al doble es la cantidad de la actividad de luciferasa (medida en unidades de luz relativas) sobre el diluyente control. SEM representa el error estándar del medio por incremento al doble (no se muestra). Todos los compuestos probados se encontraron por ser no-tóxico.

TABLA 23

Ex #	Conc (μ g/mL)	Incremento (veces) de APPI	Nombre
1	10	1.57	3-bromo-5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida
2	10	3.2	5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
	3	2.34	
	10	3.06	
	10	4.26	
	1	1.79	
	20	4.5	
	20	5.5	
	20	6.3	
	3	2.96	
1	1.54		
3	10	1	4-bromo-5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil) -2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
	20	1.5	

ES 2 267 853 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

	20	25.4	
4	10 3 3 20 20 20 20 20 1 10	3.3 2.98 3.52 4 4 5.4 3.3 5.1 2.22 5.03	5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2metilbutil)]tiofeno-2-sulfonamida
5	3 1 0.3 10	1.1 0.9 0.9 1.1	2,5-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil)]tiofeno-3-sulfonamida
6	10 20 20	1.1 1.5 2.9	4,5-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil)]tiofeno-2-sulfonamida
7	20	3.2	N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil)]tiofeno-2-sulfonamida
8	10 3 20 20 20 1	3.7 2.5 3.3 5 3.8 1.5	5-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil-2- metilpropil)]tiofeno-2-sulfonamida
9	10 20	1.81 4.1	5-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil -2-metilpropil)]tiofeno-2-sulfonamida
10	20 20 20	1.2 6.4 1.7	5-bromo-N-[(1R)-1-(hidroximetil -2-metilpropil)]tiofeno-2-sulfonamida
11	20 20	2 4.9	4,5-dibromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil -2-metilpropil)]tiofeno-2-sulfonamida
12	3 1 10 20 3 20 1 10	3.07 2.58 4.2 4.3 3.1 8.6 2 3.9	5-cloro-N-[(1S)-1-ciclohexilo-2- hidroxietil]tiofeno-2-sulfonamida
13	10 1	3.94 2.17	5-bromo-N-[(1S)-1-ciclohexilo-2- hidroxietil]tiofeno-2-sulfonamida

ES 2 267 853 T3

	3	4.02		
5	14	10 3 3	3.45 1.87 3.33	5-cloro-N-[1-(hidroximetil -2- fenilpropil]tiofeno-2-sulfonamida
10	15	10	3.08	5-bromo-N-[1-(hidroximetil -2-fenilpropil]tiofeno-2-sulfonamida
15	16	10 0.3 1 3 20 20 20 20 20 10 1 3	4.19 1.7 1.9 3.1 3.7 14.2 4.8 3.2 5.6 6.1 3.2 2.56 4.47	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
20				
25				
30	17	1 3 10 20 20	2.38 3.47 3.29 6.1 3.5	5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
35				
40	18	10 20 3 20	5.23 5.7 2.19 3	5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida 1,1-dióxido
45	19	20	6	5-cloro-N-[1-(hidroximetil -2,3-dimetilpentil]tiofeno-2-sulfonamida
50	20	20	5	5-cloro-N-[1-(hidroximetil -2-metilpentil]tiofeno-2-sulfonamida
55	21	20	3.3	5-cloro-N-[2-etil-1-(hidroximetil hexil]thlophene-2-sulfonamida
	22	20	7	5-cloro-N-[2-hidroxi-1-(2,4,6-trimetilciclohex-3-en-1-il)etil] tiofeno-2-sulfonamida
	23	20	6.4	5-cloro-N-(1-ciclohex-3-en-1-il-2-hidroxi)etil]tiofeno-2-sulfonamida
60	24	20	6	5-cloro-N-(1-ciclopentil-2-hidroxi)etil]tiofeno-2-sulfonamida
	25	20	7.5	5-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil -1,2-dimetilpropil] tiofeno-2-sulfonamida
65	26	20	5	5-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil -1,2-

ES 2 267 853 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

			dimetilpropil]tiofeno-2-sulfonamida
27	20	8.7	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2,4-dimetilpentil]tiofeno-2-sulfonamida
28	20	7	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-(4-metoxifenil)propil]tiofeno-2-sulfonamida
29	20	2.6	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-metiloctil]tiofeno-2-sulfonamida
30	20	6.7	5-cloro-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil butil]tiofeno-2-sulfonamida
31	20	4.4	5-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil -4-metilpentil]tiofeno-2-sulfonamida
32	20	5	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-(4-metoxifenil)butil]tiofeno-2-sulfonamida
33	20	6.5	5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilpentil]tiofeno-2-sulfonamida
34	20	5.9	5-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil pentil]tiofeno-2-sulfonamida
35	20	3.7	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -4-metil-2-propilpentil]tiofeno-2-sulfonamida
36	20	3.8	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-(4-metoxifenil)pentil]tiofeno-2-sulfonamida
37	20	4.8	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-propiloctil]tiofeno-2-sulfonamida
38	20	4.1	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-fenilpentil]tiofeno-2-sulfonamida
39	20	5.7	5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilheptil]tiofeno-2-sulfonamida
40	20	3.9	5-cloro-N-[(1S)-2-propil-1-(hidroximetil pentil]tiofeno-2-sulfonamida
41	20	4.7	5-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil heptil]tiofeno-2-sulfonamida
42	20	3.4	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-isobutilheptil]tiofeno-2-sulfonamida
43	20	1.7	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-(4-metoxifenil)heptil]tiofeno-2-sulfonamida
44	20	1.6	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-pentiloctil]tiofeno-2-sulfonamida
45	20	2.1	5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-fenilheptil]tiofeno-2-sulfonamida
46	20	5.8	5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-fenilpropil]tiofeno-2-sulfonamida
47	20	5.4	5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -4-metil-2-fenilpentil]tiofeno-2-sulfonamida

ES 2 267 853 T3

48	20	4.7	5-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil propil)] tiofeno-2-sulfonamida
49	20	6.1	5-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil butil)]tiofeno-2-sulfonamida
50	20	7.7	5-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil -4- metilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida
51	20	4	5-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil octil)]tiofeno-2-sulfonamida
52	20	7	5-cloro-N-[(1 S,2S)-1-(hidroximetil -2-isopropiloctil)] tiofeno-2-sulfonamida
53	20	3.9	N-[(1S,2S)-2-[1,1'-bifenil]-4-il-1-(hidroximetil propil)]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
54	20	3.3	N-[(1S,2S)-2-[1,1'-bifenil]-4-il-1-(hidroximetil butil)]- 5-clorotiofeno-2-sulfonamida
55	20	1.9	N-[(1S,2S)-2-[1,1'-bifenil]-4-il-1-(hidroximetil -4- metilpentil)]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
56	20	6.8	5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2,4- dimetilpentil)]tiofeno-2-sulfonamida
57	20	6.4	5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2- metiloctil)]tiofeno-2-sulfonamida
58	20	10	5-bromo-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)]tiofeno-2- sulfonamida
59	20	4.5	5-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil -4- metilpentil)]tiofeno-2-sulfonamida
60	20	6.9	5-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil pentil)]tiofeno-2-sulfonamida
61	20	5.7	5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -4-metil-2- propilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida
62	20	4.5	5-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil heptil)]tiofeno-2- sulfonamida
63	20	3.3	5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-isobutilheptil)] tiofeno-2-sulfonamida
64	20	2.9	5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2-(4- metoxifenil)heptil)]tiofeno-2-sulfonamida
65	20	1.9	5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil -2- pentiloctil)]tiofeno-2-sulfonamida
66	20	5.3	5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2- fenilpropil)]tiofeno-2-sulfonamida
67	20	4.7	5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2- fenilbutil)]tiofeno-2-sulfonamida
68	20	2.3	5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -4-metil-2- fenilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida
69	20	1.5	5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -4-metil-2- piridin-3-ilpentil)]tiofeno-2-sulfonamida

ES 2 267 853 T3

70	20	4.6	5-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil propil)] tiofeno-2-sulfonamida
71	20	5.2	5-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil butil)] tiofeno-2-sulfonamida
72	20	6.4	5-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil -4- metilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida
73	20	1.9	5-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil octil)] tiofeno-2-sulfonamida
74	20	5.1	5-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil -3- metilbutil)]tiofeno-2-sulfonamida
75	20	4.7	5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-isopropil-4- metilpentil)]tiofeno-2-sulfonamida
76	20	3.2	N-[(1S,2S)-2-[1,1'-bifenil]-4-il-1-(hidroximetil butil)]- 5-bromotiofeno-2-sulfonamida
77A	20	3.1	5-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-hidroximetil octil]tiofeno- 2-sulfonamida
77B	20	16.9	5-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil octil)]tiofeno- 2-sulfonamida
78A	20	5.8	5-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-hidroximetil octil]tiofeno-2-sulfonamida
78B	20	23.0	5-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil octil)]tiofeno-2-sulfonamida
79	20	1.6	5-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil -2-(metilamino)butil]- 2-tiofenosulfonamida
80	20	1.8	5-cloro-N-[(1S)-2-(etilamino)-2-(hidroximetil propil)]- 2-tiofenosulfonamida
81	20	1.5	5-cloro-N-[(1S)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-1- (hidroximetil propil)-2-tiofenosulfonamida
82	20	2.2	5-cloro-N-[(1S)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-1- (hidroximetil butil)-2-tiofenosulfonamida
83	20	1.7	5-cloro-N-[(1S)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-1- (hidroximetil heptil)-2-tiofenosulfonamida
84	20	3.8	N-[(1S)-2-(bencilamino)-1-(hidroximetil propil)]-5- cloro-2- tiofenosulfonamida
85	20	8.9	N-[(1S)-2-(bencilamino)-1-(hidroximetil butil)]-5- cloro-2-tiofenosulfonamida
86	20	20	5-cloro-N-[(1S)-2-(ciclopentilamino)-1-(hidroximetil propil)]- 2-tiofenosulfonamida
87	20	3.1	5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil]-N- (2-fenoxietil)tiofeno-2-sulfonamida
88	20	4.9	5-cloro-N-(3-clorobencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil - 2-metilbutil)]tiofeno-2-sulfonamida
89	20	2.3	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-feniletil]tiofeno-2- sulfonamida

ES 2 267 853 T3

5	90	10 20 3	3.82 3.6 1.74	5-cloro-N-[(S)-1-(hidroximetil -3- metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
	91	20	2	5-cloro-N-[1-(hidroximetil pentil]tiofeno-2-sulfonamida
10	92	20	1.5	5-cloro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetilet)tiofeno-2-sulfonamida
	93	20	2	N-[1,1-bis(hidroximetil propil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
15	94	10	2.4	5-cloro-N-[1-(hidroximetil ciclopentil]tiofeno-2-sulfonamida
		20	2	
		20	3.4	
20		20	2.2	
		20	5.8	
25	95	10	1.9	5-cloro-N-[(S)-2-ciclohexilo-1-(hidroximetil etil]tiofeno-2-sulfonamida
		20	4.1	
		20	3.8	
		20	1.9	
30	96	20	1.5	N-[(S)-1-bencil-2-hidroxi]tiofeno-2-sulfonamida
	97	20	1.8	5-cloro-N-[1-(hidroximetil butil]tiofeno-2-sulfonamida
35	98	10	2.43	5-cloro-N-[(S)-1-(hidroximetil -2,2-dimetilpropil]tiofeno-2-sulfonamida
		20	2.8	
		20	4.9	
40		20	2.4	
	99	20	1.5	5-cloro-N-[(R,R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil -2-(4-nitrofenil) etil]tiofeno-2-sulfonamida
45	100	20	1.5	5-cloro-N-[(S)-1-(hidroximetil propil]tiofeno-2-sulfonamida
	101	20	2.7	N-[R-2-(benciltio)-1-(hidroximetil etil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
50	102	20	1.6	N-[(R,S)-2-(benciloxi)-1-(hidroximetil propil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
	103	20	2.3	5-cloro-N-[(R,R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil propil]tiofeno-2-sulfonamida
55	104	20	2.5	5-bromo-N-[(S)-2-hidroxi-1-fenilet]tiofeno-2-sulfonamida
60	105	10	3.93	5-bromo-N-[(S)-1-(hidroximetil -3- metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
		3	2.23	
		1	1.57	
		20	2.4	
65		20	1.5	

ES 2 267 853 T3

5	106	20	2.4	5-bromo-N-[1-(hidroximetil pentil)]tiofeno-2-sulfonamida
	107	20	1.5	5-bromo-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)tiofeno-2-sulfonamida
10	108	20	2	N-[1,1-bis(hidroximetil propil)]-5-bromotiofeno-2-sulfonamida
15	109	10	2	5-bromo-N-[1-(hidroximetil ciclopenil)]tiofeno-2-sulfonamida
		3	1.8	
		20	2.5	
		20	1.7	
		20	2.7	
20		20	4.8	
25	110	10	1.71	5-bromo-N-[(S)-2-ciclohexilo-1-(hidroximetil etil)]tiofeno-2-sulfonamida
		20	2.9	
		20	2.3	
		20	3.6	
30	111	20	1.8	5-bromo-N-[(S)-1-(hidroximetil -3-(metiltio)propil)]tiofeno-2-sulfonamida
	112	20	1.6	5-bromo-N-[1-(hidroximetil butil)]tiofeno-2-sulfonamida
35	113	10	2.86	5-bromo-N-[(S)-1-(hidroximetil -2,2-dimetilpropil)]tiofeno-2-sulfonamida
		20	3.7	
		20	1.7	
		20	3	
40	114	20	1.8	N-[R-2-(benciltio)-1-(hidroximetil etil)]-5-bromotiofeno-2-sulfonamida
45	115	20	4.4	5-bromo-N-(R-2-hidroxi-1-[(3-metilbencil)tio metil]etil)tiofeno-2-sulfonamida
	116	20	2.2	N-[(S)-1-[4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi]etil]-5-bromotiofeno-2-sulfonamida
50	117	20	2.6	5-bromo-N-[(R,R)-2-hidroxi-1-hidroximetil propil]tiofeno-2-sulfonamida
55	118	20	4.8	5-cloro-N-[(S,S)-1-formil-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
	119	10	4.1	5-cloro-N-[(S,S)-1-(1-hidroxi)etil]-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
		0.3	1.54	
		3	2.49	
		10	3.76	
60	120	10	8.83	5-cloro-N-[(S,S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
		10	5.24	
		3	1.9	
65	121	10	1.74	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]octil]tiofeno-2-sulfonamida
		10	1.5	

ES 2 267 853 T3

	10	1.56		
5	122	10 10	1.68 1.8	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]heptil}tiofeno-2-sulfonamida
	123	10 10	2.14 1.76	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hexil}tiofeno-2-sulfonamida
10	124	10 10	2.32 2.42	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil]butil}tiofeno-2-sulfonamida
15	125	10 3 10	6.52 1.58 3.94	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(S)-1-metilpropil]butil}tiofeno-2-sulfonamida
20	126	10 10	5.25 3.31	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(S)-1-metilpropil]pentil}tiofeno-2-sulfonamida
	127	10	4.27	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]but-3-enil}tiofeno-2-sulfonamida
25	128	10 1 20 3 10	5.62 1.52 5.9 2.48 3.86	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil}tiofeno-2-sulfonamida
30	129	10 3 10	7.43 1.61 4.59	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil}tiofeno-2-sulfonamida
35	130	10	1.85	5-cloro-N-{(S,S)-1-[(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil}tiofeno-2-sulfonamida
40	131	10	3.64	5-cloro-N-{(S,S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil}tiofeno-2-sulfonamida
	132	10	1.68	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-enil}tiofeno-2-sulfonamida
45	133	10	2.51 1.68	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil]but-3-enil}tiofeno-2-sulfonamida
50	134	10	2.42	5-cloro-N-{(S,S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil}tiofeno-2-sulfonamida
	135	10 10	1.93 1.75	5-cloro-N-{(S,E)-2-hidroxi-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-enil}tiofeno-2-sulfonamida
55	136	10	2.13	5-cloro-N-{(S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil}tiofeno-2-sulfonamida
	137	10	1.96	5-cloro-N-{(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-5-enil}tiofeno-2-sulfonamida
60	138	10	3.54	5-cloro-N-{(S,S)-1-[hidroxi[4-(metiltio)fenil]metil]-2-metilbutil}tiofeno-2-sulfonamida
65	139	10	3.97	5-cloro-N-{(S,S)-1-[[4-dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil}tiofeno-2-sulfonamida

ES 2 267 853 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

140	10	2.57	N-((S,S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil} tiofeno-2-sulfonamida
141	10	4.2	N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]octil} tiofeno-2-sulfonamida
142	10	3.59	N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]heptil} tiofeno-2-sulfonamida
143	10	1.64	N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hexil} tiofeno-2-sulfonamida
144	10	1.51	N-((S,S)-1-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-2-metilbutil} tiofeno-2-sulfonamida
145	10	1.72	N-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(S)-1-metilpropil]butil} tiofeno-2-sulfonamida
146	10	1.83	N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]but-3-enil} tiofeno-2-sulfonamida
147	10	2.04	N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil} tiofeno-2-sulfonamida
148	10	1.52	N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil} tiofeno-2-sulfonamida
149	10	1.62	N-((S,S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil} tiofeno-2-sulfonamida
150	10	1.6	N-((S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil} tiofeno-2-sulfonamida
151	10	1.94	N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-5-enil} tiofeno-2-sulfonamida
152	10	1.51	N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-ynil} tiofeno-2-sulfonamida
153	10	2.09	N-((S,S)-1-{hidroxi[4-(metiltio)fenil]metil}-2-metilbutil} tiofeno-2-sulfonamida
154	10	4.23	N-((S,S)-1-[[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil} tiofeno-2-sulfonamida
155	20 20	4.2 2.6	5-cloro-N-((S,S)-1-[(S)-ciclohex-2-en-1-il(hidroxi)metil]-2-metilbutil} tiofeno-2-sulfonamida
156	20 20	5.3 5.9	5-cloro-N-((S,S,E)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-4-enil} tiofeno-2-sulfonamida
157	20 20	6.7 6.8	5-cloro-N-((S,R,E)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-4-enil} tiofeno-2-sulfonamida
158	20 20	1.6 5.4	5-cloro-N-((S,R,E)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hept-4-enil} tiofeno-2-sulfonamida
159	20 20	3.8 3.2	5-cloro-N-((S,S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(S)-1-metilpropil] pent-4-enil} tiofeno-2-sulfonamida
160	20 20	4 3.3	5-cloro-N-((S,R)-2-hidroxi-4-metil-1-[(S)-1-metilpropil] pent-4-enil} tiofeno-2-sulfonamida
161	20	2.6	5-cloro-N-((S,E)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]-5-fenilpent-4-enil} tiofeno-2-sulfonamida

ES 2 267 853 T3

162	10	2.6	5-cloro-N-[(S,S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
163	10	3.3	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil]tiofeno-2-sulfonamida
164	10	1.72	5-cloro-N-[(S,S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
165	10	1.73	N-[(S)-2-allyl-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
166	10	1.78	5-cloro-N-[(S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil]tiofeno-2-sulfonamida
167	10	3.42	N-[(S,S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
168	10 10 3	5.87 1.6 1.5	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil]but-3-enil]tiofeno-2-sulfonamida
169	10	1.51	5-cloro-N-[(S,S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil}-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
170	10	1.95	5-cloro-N-[(S,E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(E)-1-metilprop-1-enil]-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-enil]tiofeno-2-sulfonamida
171	10	5.32	N-[(S)-2-but-3-enil-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-5-enil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
172	10	2	5-cloro-N-[(S,S)-1-{hidroxi[di(1-naftil)]metil}-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
173	10	1.5	5-bromo-N-[(S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil]tiofeno-2-sulfonamida
174	10	1.75	5-bromo-N-[(S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil]but-3-enil]tiofeno-2-sulfonamida
175	10 10 20	2.27 1.7 3.3	5-bromo-N-[(S,E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(E)-1-metilprop-1-enil]-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-enil]tiofeno-2-sulfonamida
176	10	1.52	5-bromo-N-[(S)-2-but-3-enil-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-5-enil]tiofeno-2-sulfonamida
177	20 20	5.1 3.7	5-cloro-N-[1-(hidroximetil ciclohexilo)tiofeno-2-sulfonamida
178	20	2.3	5-cloro-N-[2-(hidroximetil biciclo[2.2.1]hept-2-il]tiofeno-2-sulfonamida
179	20	8.3	5-cloro-N-[1-(hidroximetil -2,3-dihidro-H-inden-1-il]tiofeno-2-sulfonamida
180	20	2.3	5-cloro-N-[2-(hidroximetil -2,3-dihidro-H-inden-2-il]tiofeno-2-sulfonamida
181	20	2.6	5-bromo-N-[1-(hidroximetil ciclohexilo)tiofeno-2-sulfonamida

ES 2 267 853 T3

182	20	4.2	5-bromo-N-[2-(hidroximetil biciclo[2.2.1]hept-2-il)]tiofeno-2-sulfonamida
183	20	3.7	5-bromo-N-[2-(hidroximetil -2,3-dihidro-H-inden-2-il)]tiofeno-2-sulfonamida
184	20 20	3.7 2.7	5-cloro-N-[(S,S)-1-[(S)-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
185	20 20	2.4 5.4	5-cloro-N-[(S,S)-1-[R-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
186	20 20	6.3 2.4	5-cloro-N-[(S,S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pentil]tiofeno-2-sulfonamida
187	20 20	5.7 3	5-cloro-N-[(S,R)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pentil]tiofeno-2-sulfonamida
188	20 20 20	6.3 3.6 3.6	5-cloro-N-[(S,S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil]tiofeno-2-sulfonamida
189	20 20 20 20	8.1 7.9 7.2 4.4	5-cloro-N-[(S,R)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil]tiofeno-2-sulfonamida
190	20 20	4.4 2.6	5-bromo-N-[(S,S)-1-[(S)-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
191	20 20	5.4 4.8	5-bromo-N-[(S,S)-1-[R-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
192	20 20 20	2.2 1.9 1.7	5-bromo-N-[(S,S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pentil]tiofeno-2-sulfonamida
193	20 20 20	8.5 4.5 3	5-bromo-N-[(S,R)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pentil]tiofeno-2-sulfonamida
194	20 20	9 5.3	5-bromo-N-[(S,S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil]tiofeno-2-sulfonamida
195	20 20	4.2 6.7	5-bromo-N-[(S,R)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil]tiofeno-2-sulfonamida
196	20	20.7	5-cloro-N-[(S,S)-2-metil-1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)butil]tiofeno-2-sulfonamida
197	20 20	3.4 1.8	5-cloro-N-[1-(1-hidroxibut-3-enil)ciclohexilo]tiofeno-2-sulfonamida
198	20	4.4	5-cloro-N-[1-(1-hidroxi-3-metilbut-3-enil)ciclohexilo]tiofeno-2-sulfonamida
199	20	2.8	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-metoxiciclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
199A	20	2.4	5-Cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-hidroxiciclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida

ES 2 267 853 T3

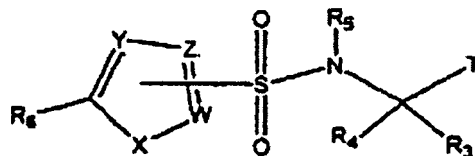
200	20	2	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-propoxyciclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
201	20	2.2	N-[(S)-1-[4-(alliloxi)ciclohexilo]-2-hidroxi]etil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
202	20	2	N-[(S)-1-[4-(benciloxi)ciclohexilo]-2-hidroxi]etil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
203	20	1.5	N-[1-acetil-4-(hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida
204	20 20	2.8 2.5	5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil)-2-furansulfonamida
205	20	2.6	N-[(1S)-2-butil-1-(hidroximetil hexil)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida
206	20	1.8	N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil)-2-furansulfonamida
207	20	5.6	N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil)-5-yodo-2-tiofenosulfonamida
208	20	16.5	5-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil)-2-tiofenosulfonamida
209	20	2.1	4-[1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-2-hidroxi-etil]-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster
210	20	7.7	N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil -2-metilbutil)tiofeno-2-sulfonamida
211	20	1.9	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-bencilaminociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
212	20	1.7	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-metilaminociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
213	20	1.6	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-etilaminociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
214	20	2.1	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-npropilaminociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
215	20	2.0	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-allylaminociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
216	20	1.5	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-(3-piridil)metilaminociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
217	20	1.8	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-morfolinociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
218	20	2.8	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-(4-piridil)metilaminociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
219	20	2.3	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-(2-piridil)metilaminociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida
220	20	2.5	5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-(carboetoximetilaminociclohexil)etil]tiofeno-2-sulfonamida

ES 2 267 853 T3

221	20	4.9	5-cloro-N-[(S)-2-etil-1-formilbutil]tiofeno-2-sulfonamida
222	20	7.2 9.7	5-cloro-N -[(S)-2-etil-1-(1-hidroxietil) butil] tiofeno-2-sulfonamida
223	20	5.6 8.4	5-cloro-N -[(S)-2-etil-1-(1-hidroxi-1- metiletil) butil] tiofeno-2-sulfonamida
224	20	7.2	5-cloro-N -(2-hidroxi-1-tetrahydro-H -tiopiran-4-iletil) tiofeno-2-sulfonamida
225	20	8.0	5-cloro-N -[(S)-2-hidroxi-1-piperidin-4-iletil]tiofeno-2-sulfonamida
226	20	7.6	N-[(S)-2-etil-1-(hidroximetil butil]tiofeno-2-sulfonamida
227	20	26.3	N-[(S)-2-etil-1-(hidroximetil buril]-5-fluorotiofeno-2-sulfonamida
228	20	9.9	5-cloro-N-[(S)-1-(2,3-dihidro-H-inden-2-il)-2-hydroxietil] tiofeno-2-sulfonamida
229	20	6.3	5-cloro-N-[(S,S)-1-[(Z)-(hidroxiimino)metil]-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida
230	20	4.8	5-cloro-N-[(S,S)-1-[(E)-(hidroxiiminometil)-2-metilbutil] tiofeno -2- sulfonamida

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde la Fórmula (I) tiene la estructura:



(I)

en donde:

R₁ y R₂ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, CF₃, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, fenil, fenil sustituido, y (CH₂)_n(1,3)dioxano, donde n es 2 e 5;

R₃ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido;

R₄ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, fenilalquilo (sustituido), alquilo-OH, alquilo-OH sustituido, alquilo-O-bencilo, alquilo-O-bencilo sustituido, alquilpiridil, alquilpiridil sustituido, alquilfuranil, alquilfuranil sulfanil, CH(OH)fenil, CH(OH)fenil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, N-sustituido-piperidinil, piperidinil, piperidinil sustituido, tetrahidrotiopiran, tetrahidrotiopiran sustituido, 2-indano, 2-indano sustituido, fenil, fenil sustituido, alquilo-NHR₇, y alquilo-NHR₇ sustituido;

con la condición de que R₃ y R₄ no sean ambos hidrógeno;

R₇ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, bencil, bencil sustituido, alquilo-OH, alquilo-OH sustituido, alquilo-SR₈, o alquilo-SR₈ sustituido;

R₈ es alquilo, alquilo sustituido, bencil, o bencil sustituido;

o R₃ y R₄ pueden estar unidos para formar un anillo;

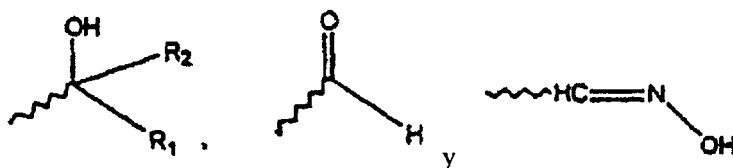
R₅ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, CH₂-cicloalquil, CH₂-cicloalquil sustituido, bencil, bencil sustituido, y CH₂CH₂QR₉;

Q es O, NH o S;

R₉ es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆sustituido, fenil, o fenil sustituido;

R₆ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y CF₃;

T es seleccionado del grupo que consiste de



W, Y y Z son independientemente seleccionados del grupo que consiste de C, CR₁₀ y N;

R₁₀ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno, con la condición de que al menos uno de W, Y

ES 2 267 853 T3

y Z debe ser C;

X es seleccionado del grupo que consiste de O, S, SO₂, y NR₁₁;

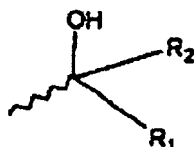
5 R₁₁ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, bencil, bencil sustituido, fenil, y fenil sustituido; a condición de que cuando el compuesto contiene uno o más centros quirales, al menos uno de los centros quirales debe ser de estereoquímica-S.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

10

T es

15



20

W es C, en donde W proporciona el punto de fijación al grupo SO₂;

X es S;

25

Y y Z son independientemente C o CR₁₀; y

R₁₀ es seleccionado del hidrógeno o halógeno.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2, en donde:

30

R₆ es un halógeno.

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

35

R₁ y R₂ son un hidrógeno;

R₃ es un hidrógeno;

R₄ es un alquilo C₁-C₆ de estereoquímica-S;

40

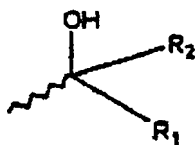
R₅ es un hidrógeno;

R₆ es halógeno;

45

T es

50



X es S; y

55

W, Y y Z son C, en donde W proporciona el punto de fijación al grupo SO₂.

5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

60

R₁ y R₂ son un hidrógeno;

R₃ es un hidrógeno;

R₄ es un alquilo C₁-C₆ de estereoquímica-S;

65

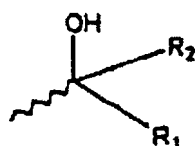
R₅ es un hidrógeno;

R₆ es un hidrógeno o halógeno;

ES 2 267 853 T3

T es

5



10

X es O;

W, Y y Z son C, en donde W proporciona el punto de fijación al grupo SO₂.

15

6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

T es

20

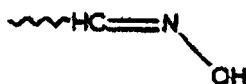


25

7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

T es

30



35

8. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5 a 7, en donde R₆ es halógeno.

9. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R₆ es cloro o bromo.

40

10. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde T es C (OH) R₁R₂ y R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

11. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde W y Z son ambos C.

45

12. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 6 o 7, en donde R₄ es alquilo C₁-C₆ de estereoquímica-S.

13. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 5 a 7, en donde X e S, W es C, Z es C, R₆ es halógeno, R₄ es alquilo C₁-C₆ de estereoquímica-S, R₃ es un hidrógeno, R₅ es un hidrógeno, y R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

50

14. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 6 o 7, en donde R₃CR₄ es ciclohexilo.

55

15. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 6 o 7, en donde R₃CR₄ es piperidina o piperidina N-sustituido.

16. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 6, o 7, en donde X es S, y W, Y y Z son independientemente C o CR₁₀.

60

17. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

3-bromo-5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;

65

5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;

4-bromo-5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;

ES 2 267 853 T3

- 5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)] tiofeno-2-sulfonamida;
2,5-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)] tiofeno-3-sulfonamida;
5 4,5-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)] tiofeno-2-sulfonamida;
-N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil-2-metilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida;
10 5-bromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil-2-metilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1R)-1-(hidroximetil-2-metilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida;
15 4,5-dibromo-N-[(1S)-1-(hidroximetil-2-metilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S)-1-ciclohexilo-2-hidroxietyl] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1 S)-1-ciclohexilo-2-hidroxietyl] tiofeno-2-sulfonamida;
20 5-cloro-N-[1-(hidroximetil-2-fenilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[1-(hidroximetil-2-fenilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida;
25 5-cloro-N-[(S,2R)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)] tiofeno-2-sulfonamida 1,1-dióxido;
30 5-cloro-N-[1-(hidroximetil-2,3-dimetilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[1-(hidroximetil-2-metilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
35 5-cloro-N-[2-etil-1-(hidroximetil hexil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[2-hidroxi-1-(2,4,6-trimetilciclohex-3-en-1-il)etil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-(1-ciclohex-3-en-1-il-2-hidroxietyl) tiofeno-2-sulfonamida;
40 5-cloro-N-(1-ciclopentil-2-hidroxietyl) tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S)-1(hidroximetil-1,2-dimetilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida;
45 5-cloro-N-[(1S)-1-(hidroximetil-1,2-dimetilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2,4-dimetilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-(4-metoxifenil)propil)] tiofeno-2-sulfonamida;
50 5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-metiloctil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)] tiofeno-2-sulfonamida;
55 5-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil-4-metilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-(4-metoxifenil)butil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
60 5-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil pentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-4-metil-2-propilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
65 5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-(4-metoxifenil)pentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-propiloctil)] tiofeno-2-sulfonamida;

ES 2 267 853 T3

- 5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-fenilpentil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilheptil] tiofeno-2-sulfonamida;
5 5-cloro-N-[(1S)-2-propil-1-(hidroximetil pentil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil heptil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-isobutilheptil] tiofeno-2-sulfonamida;
10 5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-(4-metoxifenil)heptil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-pentil octil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-fenilheptil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-fenilpropil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-4-metil-2-fenilpentil] tiofeno-2-sulfonamida;
20 5-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil propil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil butil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil-4-metilpentil] tiofeno-2-sulfonamida;
25 5-cloro-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil octil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-isopropil octil] tiofeno-2-sulfonamida;
30 N-[(1S, 2S)-2-[1,1'-bifenil]-4-il-1-(hidroximetil propil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
N-[(1S, 2S)-2-[1,1'-bifenil]-4-il-1-(hidroximetil butil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
35 N-[(1S, 2S)-2-[1,1'-bifenil]-4-il-1-(hidroximetil-4-metilpentil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2,4-dimetilpentil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1 S,2R)-1-(hidroximetil-2-metil octil] tiofeno-2-sulfonamida;
40 5-bromo-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil-4-metilpentil] tiofeno-2-sulfonamida;
45 5-bromo-N-[(1S, 2S)-2-etil-1-(hidroximetil pentil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-4-metil-2-propilpentil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil heptil] tiofeno-2-sulfonamida;
50 5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-isobutilheptil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-(4-metoxifenil)heptil] tiofeno-2-sulfonamida;
55 5-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil-2-pentil octil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-fenilpropil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-fenilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
60 5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-4-metil-2-fenilpentil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-4-metil-2-piridin-3-ilpentil] tiofeno-2-sulfonamida;
65 5-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil propil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil butil] tiofeno-2-sulfonamida;

ES 2 267 853 T3

- 5-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil-4-metilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2R)-2-(2-furil)-1-(hidroximetil octil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5 5-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil-3-metilbutil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-isopropil-4-metilpentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
N-[(1S,2S)-2-[1,1'-bifenil]-4-il-1-(hidroximetilbutil)]-5-bromotiofeno-2-sulfonamida;
10 5-cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil octil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil octil)] tiofeno-2-sulfonamida;
15 5-bromo-N-[(1S,2R)-2-etil-1-(hidroximetil octil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(1S,2S)-2-etil-1-(hidroximetil octil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N'-(1S)-1-(hidroximetil-2-(metilamino)butil]-2-tiofenosulfonamida;
20 5-cloro-N-[(1S)-2-(etilamino)-2-(hidroximetil propil)]-2-tiofenosulfonamida;
5-cloro-N-[(1S)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-(hidroximetil propil)]-2-tiofenosulfonamida;
25 5-cloro-N-[(1S)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-(hidroximetil butil)]-2-tiofenosulfonamida;
5-cloro-N-[(1S)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-(hidroximetil heptil)]-2-tiofenosulfonamida;
N-[(1S)-2-(bencilamino)-1-(hidroximetil propil)]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida;
30 N-[(1S)-2-(bencilamino)-1-(hidroximetil butil)]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida;
5-cloro-N-[(1S)-2-(ciclopentilamino)-1-(hidroximetil propil)]-2-tiofenosulfonamida;
35 5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)]-N-(2-fenoxietil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-(3-clorobencil)-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)] tiofeno-2-sulfonamida;
S-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-feniletil] tiofeno-2-sulfonamida;
40 5-cloro-N-[(S)-1-(hidroximetil-3-metilbutil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[1-(hidroximetil pentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
45 5-cloro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil) tiofeno-2-sulfonamida;
N-[1,1-bis(hidroximetil propil)]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[1-(hidroximetil ciclopentil)] tiofeno-2-sulfonamida;
50 5-cloro-N-[(S)-2-ciclohexilo-1-(hidroximetil etil)] tiofeno-2-sulfonamida;
N-[(S)-1-bencil-2-hidroxi)etil]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida,
55 5-cloro-N-[1-(hidroximetil butil)]tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-1-(hidroximetil-2,2-dimetilpropil)] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(R,R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil-2-(4-nitrofenil)etil)] tiofeno-2-sulfonamida;
60 5-cloro-N-[(S)-1-(hidroximetil propil)] tiofeno-2-sulfonamida;
N-[R-2-(benciltio)-1-(hidroximetil etil)]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
65 N-[(R,S)-2-(benciloxi)-1-(hidroximetil propil)]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(R,R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil propil)] tiofeno-2-sulfonamida;

ES 2 267 853 T3

- 5-bromo-N-[(S)-2-hidroxi-1-feniletil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(S)-1-(hidroximetil-3-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
5 5-bromo-N-[1(hidroximetil pentil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil) tiofeno-2-sulfonamida;
N-[1,1-bis(hidroximetilpropil]-5-bromotiofeno-2-sulfonamida
10 5-bromo-N-[1-(hidroximetil ciclopentil] tiofeno-2-sulfonamida
5-bromo-N-[(S)-2-ciclohexil-1-(hidroximetiletil] tiofeno-2-sulfonamida;
15 5-bromo-N-[(S)-1-(hidroximetil-3-(metiltio)propil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[1-(hidroximetil butil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(S)-1-(hidroximetil-2,2-dimetilpropil] tiofeno-2-sulfonamida;
20 N-[R-2-(benciltio)-1-(hidroximetil etil]-5-bromotiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-(R-2-hidroxi-1-[[3-metilbencil]tio]metil etil) tiofeno-2-sulfonamida;
25 N-[(S)-1-(4-(benciloxi)bencil]-2-hidroxi-5-bromotiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[(R,R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil propil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S,S)-1-formil-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
30 5-cloro-N-[(S,S)-1-(1-hidroxi-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S,S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
35 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]octil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]heptil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hexil] tiofeno-2-sulfonamida;
40 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil]butil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(S)-1-metilpropil]butil] tiofeno-2-sulfonamida;
45 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(S)-1-, metilpropil]pentil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]but-3-enil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil] tiofeno-2-sulfonamida;
50 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S,S)-1-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
55 5-cloro-N-[(S,S)-1-(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-enil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil]but-3-enil] tiofeno-2-sulfonamida;
60 5-cloro-N-[(S,S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S,E)-2-hidroxi-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-enil] tiofeno-2-sulfo-namida;
65 5-cloro-N-[(S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-5-enil] tiofeno-2-sulfonamida;

ES 2 267 853 T3

- 5-cloro-N-((S,S)-1-{hidroxi[4-(metiltio)fenil]metil}-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-((S,S)-1-[[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5 N-((S, S)-1-[ciclopentil(hidroxi) metil]-2-metilbutil tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]octil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 10 N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]heptil) tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hexil) tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S,S)-1-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 15 N-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(S)-1-metilpropil]butil) tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]but-3-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 20 N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil) tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S,S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 25 N-((S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil) tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-5-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-ynil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 30 N-((S,S)-1-{hidroxi[4-(metiltio)fenil]metil}-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida,
- N-((S,S)-1-[[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 35 5-cloro-N-((S,S)-1-[(S)-ciclohex-2-en-1-il(hidroxi)metil]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-((S,S,E)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-((S,R,E)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 40 5-cloro-N-((S,R,E)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hept-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-((S,S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 45 5-cloro-N-((S,R)-2-hidroxi-4-metil-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-((S,E)-Z-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]-5-fenilpent-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-((S,S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 50 5-cloro-N-((S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]-2-pentilhepyl) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-((S,S)-1-[hidroxi (difenil) metil]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 55 N-((S)-2-allil-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-((S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil) tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S,S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
- 60 5-cloro-N-((S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil]but-3-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-((S,S)-1-{hidroxi[bis (4-metoxifenil)] metil}-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 65 5-cloro-N-((S,E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(E)-1-metilprop-1-enil]-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
- N-((S)-2-but-3-enil-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil] hex-5-enil)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;

ES 2 267 853 T3

- 5-cloro-N-((S,S)-1-{hidroxi [di (1-naftil)]metil}-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-((S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]butil) tiofeno-2-sulfonamida;
5 5-bromo-N-((S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(S)-1-metilpropil] but-3-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-((S,E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(E)-1-metilprop-1-enil]-1-[(S)-1-metilpropil]pent-3-enil) tiofeno-2-sulfo-
namida;
10 5-bromo-N-((S)-2-but-3-enil-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]hex-5-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[1-(hidroximetil ciclohexilo) tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[2-(hidroximetil biciclo[2.2.1] hept-2-il) tiofeno-2-sulfonamida;
15 5-cloro-N-[1-(hidroximetil-2,3-dihidro-H-inden-1-il) tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[2-(hidroximetil-2,3-dihidro-H-inden-2-il) tiofeno-2-sulfonamida;
20 5-bromo-N-[1-(hidroximetilciclohexilo) tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-[2-(hidroximetilbiciclo [2.2.1] hept-2-il) tiofeno-2-sulfonamida,
5-bromo-N-[2-(hidroximetil-2,3-dihidro-H-inden-2-il) tiofeno-2-sulfonamida;
25 5-cloro-N-((S,S)-1-[(S)-1-hidroxietyl]-2-metilbutil) tiofeno-2-sul fonamida;
5-cloro-N-((S,S)-1-[R-1-hidroxietyl]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
30 5-cloro-N-((S,S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pentil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-((S,R)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pentil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-((S,S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
35 5-cloro-N-((S,R)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-((S,S)-1-[(S)-1-hidroxietyl]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
40 5-bromo-N-((S,S)-1-[R-1-hidroxietyl]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-((S,S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pentil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-((S,R)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pentil) tiofeno-2-sulfonamida;
45 5-bromo-N-((S,S)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
5-bromo-N-((S,R)-2-hidroxi-1-[(S)-1-metilpropil]pent-4-enil) tiofeno-2-sulfonamida;
50 5-cloro-N-[(S,S)-2-metil-1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)butil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[1-(1-hidroxi-but-3-enil)ciclohexilo] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[1-(1-hidroxi-3-metilbut-3-enil)ciclohexilo] tiofeno-2-sulfonamida;
55 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-metoxiciclohexil)etyl] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-propoxiciclohexil)etyl] tiofeno-2-sulfonamida;
60 N-((S)-1-[4-(alliloxi) ciclohexilo]-2-hidroxietyl)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
N-((S)-1-[4-(benciloxi) ciclohexilo]-2-hidroxietyl)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
N-[1-acetil-4-(hidroximetil piperidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida;
65 N-[(1S)-2-but-1-(hidroximetil hexil)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida;
N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-5-yodo-2-tiofenosulfonamida;

ES 2 267 853 T3

- 5-fluoro-N-[(1S, 2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-tiofenosulfonamida;
N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 5 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-bencilaminociclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-metilaminociclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-etilaminociclohexil)etil] tiofeno-Z-sulfonamida;
- 10 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-npropilaminociclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-allylaminociclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida;
- 15 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-(3-piridil)metilaminociclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-morfolinociclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-(4-piridil)metilaminociclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida;
- 20 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-(2-piridil)metilaminociclohexil)etil] tiofeno-Z-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-(carboetoximetil aminociclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida;
- 25 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-(4-hidroxiciclohexil)etil] tiofeno-2-sulfonamida
5-cloro-N-[(S)-Z-etil-1-formilbutil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-[(S)-Z-etil-1-(1-hidroxietil)butil] tiofeno-Z-sulfonamida;
- 30 5-cloro-N-[(S)-2-etil-1-(1-hidroxi-1-metiletil)butil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-(2-hidroxi-1-tetrahidro-H-tiopiran-4-iletil) tiofeno-2-sulfonamida;
- 35 5-cloro-N-[(S)-2-hidroxi-1-piperidin-4-iletil] tiofeno-2-sulfonamida;
N-[(S)-2-etil-1-(hidroximetil butil] tiofeno-2-sulfonamida;
N-[(S)-2-etil-1-(hidroximetil butil)-5-fluorotiofeno-2-sulfonamida;
- 40 5-cloro-N-[(S)-1-(2,3-dihidro-H-inden-2-il)-2-hidroxietil] tiofeno-2-sulfonamida;
5-cloro-N-((S,S)-1-[(Z)-(hidroxiimino)metil]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida; y
- 45 5-cloro-N-((S,S)-1-[(E)-(hidroxiimino)metil]-2-metilbutil) tiofeno-2-sulfonamida.

18. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, que es 5-cloro-N-[(1S)-2-etil-1-(hidroximetil butil] tiofeno-2-sulfonamida.

50 19. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 5, en donde X es O, y W, Y y Z son independientemente seleccionados del C y CR₁₀.

20. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 19, en donde R₆ es un halógeno, R₄ es alquilo C₁-C₆ de estereoquímica-S, R₃ es un hidrógeno, R₅ es un hidrógeno, y R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

55 21. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, que es seleccionado del grupo que consiste de N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-furansulfonamida y 5-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil-2-metilbutil)-2-furansulfonamida.

60 22. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, que es 4-[1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-2-hidroxi-etil]-piperidina-1-ácido carboxílico ter-butil éster.

23. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es seleccionada del grupo que consiste de las sales de ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido málico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido tolueno-sulfónico, sales de bases, y mezclas de estas.

65

ES 2 267 853 T3

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un excipiente fisiológicamente compatible.

5 25. El uso de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o dicha sal aceptable de este, para la preparación un medicamento.

26. El uso según se reivindica en la reivindicación 25, en donde el medicamento es útil para la administración a un sujeto mamífero para la inhibición de la producción de beta amiloide.

10 27. El uso como se reivindica en la reivindicación 26, en donde dicho medicamento pretende ser administrado por vía oral o por inyección.

15 28. El uso como se reivindica en la reivindicación 25, en donde dicho medicamento es útil para la administración a un sujeto mamífero para el tratamiento una enfermedad seleccionada de Enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, amiloidosis sistémica, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, miositis de cuerpos de inclusión, y síndrome de Down, para atenuar los síntomas o la evolución de dicha enfermedad.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65