

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 115**

51 Int. Cl.:
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05704861 .3**
 96 Fecha de presentación: **05.01.2005**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1706395**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2006**

54 Título: **Compuestos de tiofeno y furano**

30 Prioridad:
09.01.2004 EP 04380005
10.03.2004 US 552080 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2012

73 Titular/es:
ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US

72 Inventor/es:
CASTAÑO MANSANET, Ana, Maria;
DOMINGUEZ-MANZANARES, Esteban;
ESCRIBANO, Ana, Maria;
FERNANDEZ, Maria, Carmen;
HORNBACK, William, Joseph;
JIMENEZ-AGUADO, Alma, Maria;
TROMICZAK, Eric, George;
WU, Zhipei;
ZARRINMAYEH, Hamideh y
ZIMMERMAN, Dennis, Michael

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 383 115 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tiofeno y furano

Antecedentes de la invención

El glutamato es el neurotransmisor excitador más importante del sistema nervioso central. Se han identificado tres subtipos de canales iónicos receptores del glutamato, basándose en su sensibilidad hacia los activadores selectivos (agonistas), N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) y kainato.

Los receptores de AMPA median respuestas celulares al glutamato por mecanismos directos e indirectos. Cuando se activan por glutamato o AMPA, los canales iónicos receptores AMPA permiten que los iones sodio (Na^+) y los iones calcio (Ca^{2+}) pasen directamente a través de los poros del canal. Además, los canales iónicos receptores AMPA pueden facilitar la activación de receptores NMDA iniciando la despolarización celular que libera el bloqueo de receptores NMDA dependiente de iones magnesio (Mg^{2+}).

Se han identificado y clonado múltiples subtipos de receptores AMPA: GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4, como desvelan Hollmann y Heinemann, Ann. Rev. Neurosci., 17, 31-108 (1994). Cada subunidad consiste en una secuencia de aproximadamente 900 aminoácidos. Se piensa que cuatro subunidades se ensamblan para formar un complejo canal iónico tetramérico determinándose más probablemente las propiedades funcionales de este canal iónico por su composición subunitaria.

Las corrientes de los canales iónicos activados por glutamato mediante receptores AMPA son transitorias. La evolución de las corrientes se modifica por estados refractarios producidos durante la unión al glutamato denominado desensibilización y por la velocidad de la retirada del glutamato del sitio de unión al canal iónico que da como resultado la desactivación. La entrada de flujo de iones a través de receptores AMPA puede potenciarse por compuestos que impiden la desensibilización o por compuestos que retardan las velocidades de desactivación. Los compuestos que potencian la entrada de flujo de iones estimulada por glutamato en los receptores AMPA se conocen como moduladores alostéricos positivos de receptores AMPA o potenciadores de receptores AMPA. Un compuesto de este tipo, que potencia selectivamente la función de receptores AMPA es la ciclotiazida. Dado que los receptores AMPA desempeñan una función esencial en la mediación de una rápida transmisión excitadora en el sistema nervioso central, las moléculas que potencian la función de los receptores AMPA poseen múltiples dianas terapéuticas.

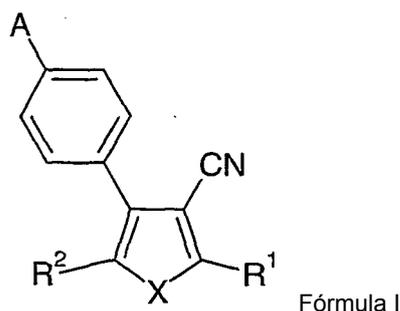
Se ha demostrado que los compuestos que potencian alostéricamente a los receptores AMPA potencian la actividad sináptica *in vivo* e *in vitro* como desvelan, por ejemplo, I. Ito, y col., J. Physiol., 424, 533-543 (1990) y A. Copani, y col., Journal of Neurochemistry, 58, 1199-1204 (1992). También se ha demostrado que tales compuestos potencian el aprendizaje y la memoria en ratas, monos y seres humanos y se han revisado por Gouliaviev y Senning, Brain Research Reviews, 19, 180-222 (1994).

La Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 98/33496, publicada el 6 de agosto de 1998, desvela ciertos derivados de sulfonamida que son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas con la edad, deterioro de la memoria inducido por la edad, discinesia tardía, corea de Huntington, mioclono, enfermedad de Parkinson, inversión de estados inducidos por drogas (tales como estados inducidos por cocaína, anfetaminas, alcohol), depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, psicosis, déficit cognitivo asociado con psicosis y psicosis inducida por fármacos. P.L. Ornstein, y col. J. Med. Chem., 43, 4354 (2000) desvelan adicionalmente biarilpropiilsulfonamidas que son fuertes potenciadores de receptores AMPA. Además, X. Li, y col., Neuropharmacology, 40, 1028 (2001) desvelan acciones de tipo antidepresivo de potenciadores de receptores AMPA. D.D. Schoepp y col. y Tizzano, y col., Society for Neuroscience Abstracts, 26(1-2), 528.19 y 528.20, 30th Annual Meeting, Nueva Orleans (4-9 de noviembre, 2000) desvelan un potenciador de receptores AMPA activo desde el punto de vista oral que potencia el aprendizaje espacial y el rendimiento de la memoria en ratas e invierte, en ratas, déficits de aprendizaje y de memoria asociados tanto farmacológicamente como con la edad.

La Patente Europea Nº 0 273 602 desvela 3-cianotiofenos sustituidos que son útiles como herbicidas. Además, Luteijn y Walls, Tetrahedron, 44(18), 5921 (1988) desvelan la síntesis de determinados 3-cianotiofenos y Dehne y Krey, Pharmazie, 33(10), 687 (1978) desvelan determinados derivados de 4-fenil-3-cianotiofeno.

Resumen de la invención

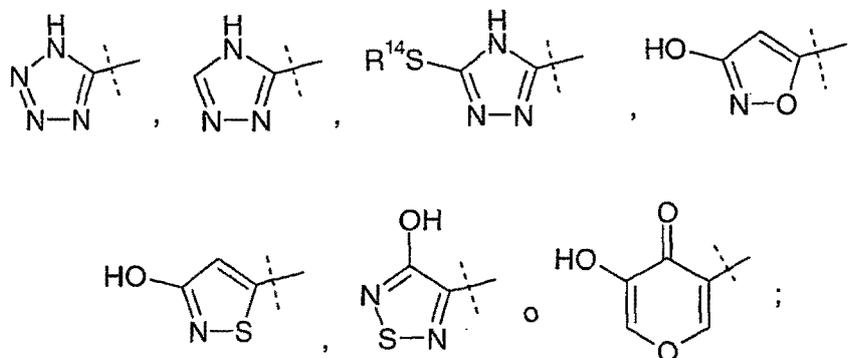
La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



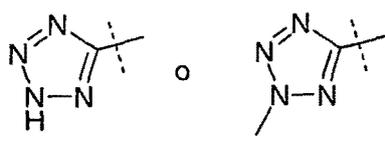
en la que

X representa S u O;

- 5 R¹ representa hidrógeno, F, Cl, Br, I, CHO, -CN, -S(fenilo), CF₃, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -Salquilo (C1-4), -SOalquilo (C1-4), -SO₂alquilo (C1-4), -C(=O)alquilo (C1-3), NH₂, -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -NHcicloalquilo (C4-7) o -N[alquil (C1-4)](CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂;
- R² representa -CN, -CO₂H, -C(=O)NHR¹³; -C(=O)NHOH, -C(=O)NHCN, -SO₂OH, -SO₂NHalquilo (C1-4), -C(=O)NHSO₂R¹⁹, -PH(=O)(OH), -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)NH₂, -P(=O)(OH)CH[alcoxi (C1-4)]₂, -C(=O)NHSO₂CF₃, -C(=O)NHSO₂CH₂CF₃,



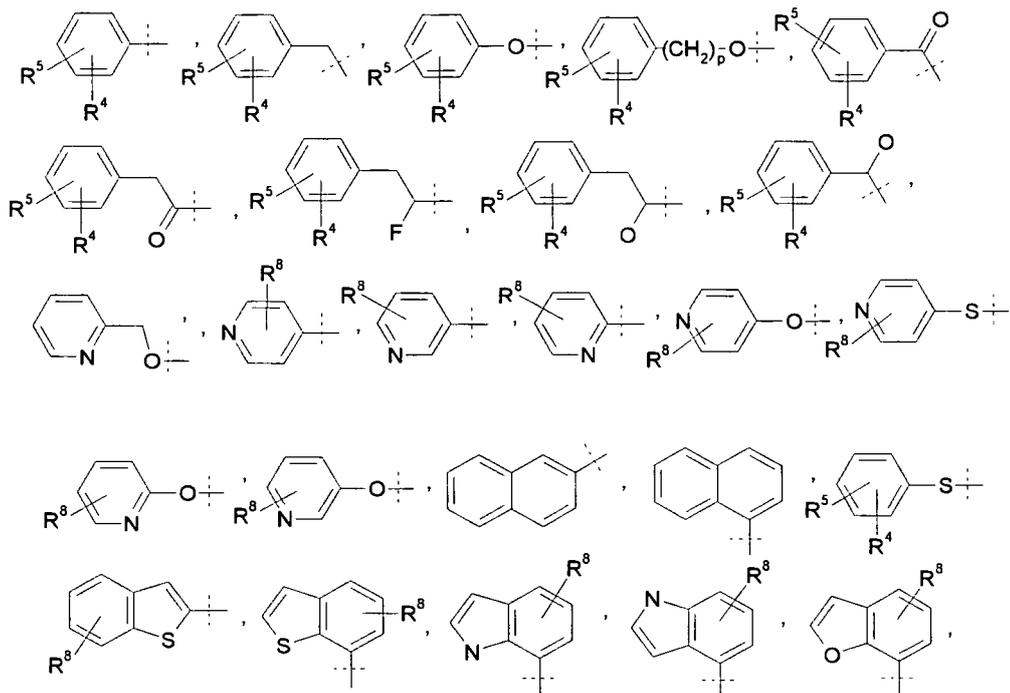
- 10 R⁴ representa hidrógeno, OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂Oalquilo (C1-4), F, Cl, CF₃, OCF₃, -CN, NO₂, NH₂, -CH₂NH₂, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -C(=O)NHalquilo (C1-4), -C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NH₂, -NHC(=O)alquilo (C1-4), -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_mCO₂H, -C(=NOH)CH₃, -(CH₂)_mCO₂alquilo (C1-6), -C(=O)H, -C(=O)alquilo (C1-4), -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -SR¹⁰, -SOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, SH, -CH₂SO₂NH₂, -CH₂NHC(=O)CH₃,

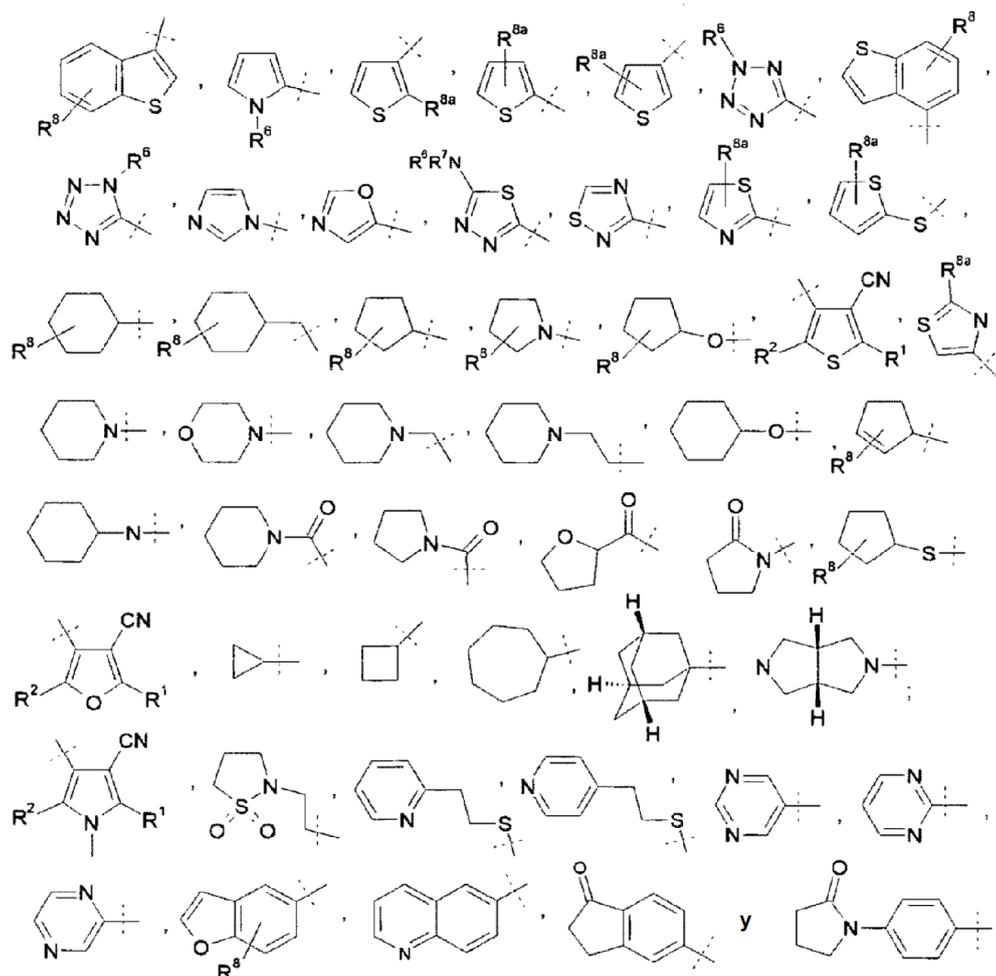


- 15 R⁵ representa hidrógeno, F, Cl, -CN, NO₂, NH₂, -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);
- R⁶ representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -SO₂R¹¹ o -C(=O)alquilo (C1-4);
- R⁷ representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);
- R⁸ representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), NO₂, NH₂, -CN, -NHSO₂R¹¹ o -C(=O)alquilo (C1-4);
- 20 R^{8a} representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), NO₂, NH₂, NHalquilo (C1-6), N[alquilo (C1-6)]₂, -C(=O)NH₂, -CN, -CO₂H, -Salquilo (C1-4), -NHCO₂alquilo (C1-4), -C(=O)NHCH₂CH₂CN o -C(=O)alquilo (C1-4);
- cada uno de R¹⁰, R¹¹ y R¹² representa independientemente -alquilo (C1-4), -(CH₂)₃Cl, CF₃, NH₂, NHalquilo (C1-4), N[alquilo (C1-4)]₂, tienilo, fenilo, -CH₂fenilo o -(CH₂)₂fenilo, en la que fenilo, como se usa en el sustituyente R¹⁰, R¹¹ o R¹², está sin sustituir o sustituido con F, Cl, Br, CF₃, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), o acetilo;
- 25 R¹³ representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -CH₂CF₃, triazol o tetrazol;
- R¹⁴ representa -alquilo (C1-4);
- R¹⁵ representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);
- R¹⁹ representa alquilo (C1-4) o CF₃;
- m representa 0, 1, 2 ó 3;
- 30 n representa 1, 2, 3 ó 4;
- p representa 1 ó 2;
- r representa 1 ó 2; y

- 35 A se selecciona entre el grupo que consiste en-OH, Br, I, CF₃, -(CH₂)_mCN, -C(CH₃)₂CN, NO₂, NH₂, -O(CH₂)_nNH₂, -O(CH₂)_nNHSO₂alquilo (C1-4), -O(CH₂)_nSO₂alquilo (C1-4), -C(=O)NH(CH₂)_rNHSO₂alquilo (C1-4), -Salquilo (C1-4), -alquilo (C1-6), -alcoxi (C1-4), -alquenoilo (C2-4), -alquenoiloxi (C2-4), -CO₂H, -CO₂alquilo (C1-4), -CHO, -C(=O)alquilo

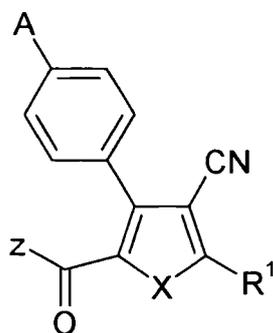
(C1-4), -C(=O)NH₂, -C(=O)NHalquilo (C1-6), -C(=O)NR¹⁵(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, -NHSO₂alquilo (C1-4), -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -OSO₂CF₃, -O(CH₂)_nCN, -NHC(=O)alquilo (C1-4), -NHC(=O)(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); - (CH₂)_mNHSO₂R¹², -CH(CH₃)(CH₂)_pNHSO₂R¹², -(CH₂)_pCH(CH₃)NHSO₂R¹², -NH(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -C(=O)NHcicloalquilo (C3-6), -C(=O)NH(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -C(=O)NH(CH₂)_nNHalquilo (C1-4), -(CH₂)_nNH₂, -O(CH₂)_nSR¹⁴, -O(CH₂)_nOR¹⁴, -(CH₂)_nNHR¹², -(CH₂)_nNHcicloalquilo (C3-6), -(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -CH₂NHC(=O)CH₃, NHC(=O)NHR¹², -NHC(=O)N[alquilo (C1-4)]₂,





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que el compuesto no sea: 5-carboxi-3-ciano-2-metiltio-4-(4-trifluorometilfenil)tiofeno; 5-carboxi-3-ciano-4-(4-metilfenil)-2-metiltiofeno; 5-carboxi-3-ciano-2-metiltio-4-(4-metoxifenil)tiofeno; 5-amino-3-(4-metoxifenil)tiofeno-2,4-dicarbonitrilo; 3-(4-bromofenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2,4-dicarbonitrilo; o 3-(4-metoxifenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2,4-dicarbonitrilo.

En el presente documento se desvela un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

en la que

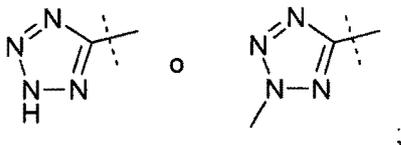
X representa S u O;

R¹ representa hidrógeno, F, Cl, Br, I, CHO, -CN, -S(fenilo), CF₃, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -Salquilo (C1-4), -SOalquilo (C1-4), -SO₂alquilo (C1-4), -C(=O)alquilo (C1-3), NH₂, -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂ o -NHcicloalquilo (C4-7);

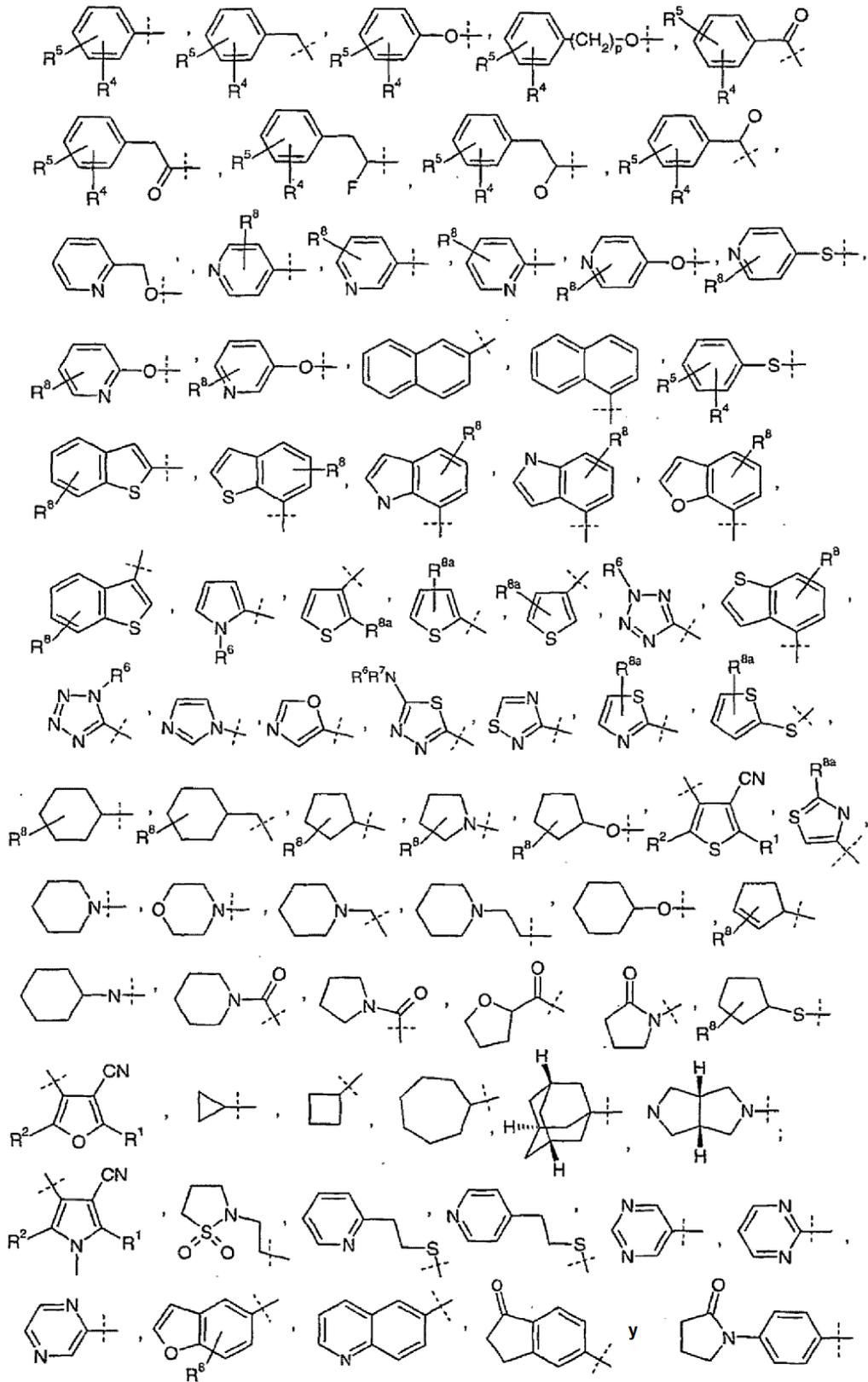
Z representa -O-alquilo (C1-6), -O-alqueno (C2-4), -O-alquilarilo (C1-6), -O-alquil (C1-5)-cicloalquilo (C3-5), -O-alquil (C1-6)-N,N-dialquil (C1-6)amina, -O-alquil (C1-6)-pirrolidina, -O-alquil (C1-6)-piperidina, -O-alquil (C1-6)-morfolina, o NHalquilo (C1-6);

R⁴ representa hidrógeno, OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂Oalquilo (C1-4), F, Cl, CF₃, OCF₃, -CN, NO₂, NH₂, -

CH₂NH₂, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -C(=O)NHalquilo (C1-4), -C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NH₂, -NHC(=O)alquilo (C1-4), -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_mCO₂H, -C(=NOH)CH₃, -(CH₂)_mCO₂alquilo (C1-6), -C(=O)H, -C(=O)alquilo (C1-4), -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -SR¹⁰, -SOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, SH, -CH₂SO₂NH₂, -CH₂NHC(=O)CH₃,

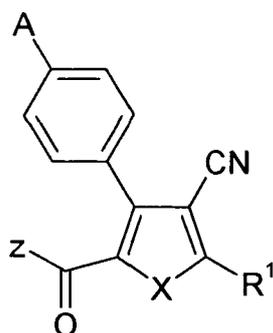


- 5 R⁵ representa hidrógeno, F, Cl, -CN, NO₂, NH₂, -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);
 R⁶ representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -SO₂R¹¹ o -C(=O)alquilo (C1-4);
 R⁷ representa hidrógeno o alquilo (C1-4);
 R⁸ representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), NO₂, NH₂, -CN, -NHSO₂R¹¹ o -C(=O)alquilo (C1-4);
 R^{8a} representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), NO₂, NH₂, NHalquilo (C1-6), N[alquilo (C1-6)]₂, -C(=O)NH₂, -CN,
 10 -CO₂H, -Salquilo (C1-4), -NHCO₂alquilo (C1-4), -C(=O)NHCH₂CH₂CN o -C(=O)alquilo (C1-4);
 cada uno de R¹⁰, R¹¹ y R¹² representa independientemente -alquilo (C1-4), -(CH₂)₃Cl, CF₃, NH₂, NHalquilo (C1-4),
 N[alquilo (C1-4)]₂, tienilo, fenilo, -CH₂fenilo o -(CH₂)₂fenilo, en la que fenilo, como se usa en el sustituyente R¹⁰, R¹¹
 o R¹², está sin sustituir o sustituido con F, Cl, Br, CF₃, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4) o acetilo;
 R¹³ representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -CH₂CF₃, triazol o tetrazol;
 15 R¹⁴ representa -alquilo (C1-4);
 R¹⁵ representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);
 m representa 0, 1, 2 ó 3;
 n representa 1, 2, 3 ó 4;
 p representa 1 ó 2;
 20 r representa 1 ó 2; y
 A se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, Br, I, CF₃, -(CH₂)_mCN, -C(CH₃)₂CN, NO₂, NH₂, -O(CH₂)_nNH₂, -O
 (CH₂)_nNHSO₂alquilo (C1-4), -O(CH₂)_nSO₂alquilo (C1-4), -C(=O)NH(CH₂)_nNHSO₂alquilo (C1-4), -Salquilo (C1-4), -
 alquilo (C1-6), -alcoxi (C1-4), -alquenilo (C2-4), -alqueniloxi (C2-4), -CO₂H, -CO₂alquilo (C1-4), -CHO, -C(=O)alquilo
 (C1-4), -C(=O)NH₂, -C(=O)NHalquilo (C1-6), -C(=O)NR¹⁵(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido
 25 con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂,
 NH₂, -NHSO₂alquilo (C1-4), -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -OSO₂CF₃, -O(CH₂)_nCN, -NHC(=O)alquilo (C1-4), -
 NHC(=O)(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -
 (CH₂)_mNHSO₂R¹², -CH(CH₃)(CH₂)_pNHSO₂R¹², -(CH₂)_pCH(CH₃)NHSO₂R¹², -NH(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin
 30 sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
 OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -
 C(=O)NHcicloalquilo (C3-6), -C(=O)NH(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -C(=O)NH(CH₂)_nNHalquilo (C1-4), -(CH₂)_nNH₂, -
 O(CH₂)_nSR¹⁴, -O(CH₂)_nOR¹⁴, -(CH₂)_nNHR¹², -(CH₂)_nNHcicloalquilo (C3-6), -(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -
 CH₂NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)NHR¹², -NHC(=O)N[alquilo (C1-4)]₂,



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, en el presente documento se desvelan compuestos de Fórmula II':



Fórmula II'

en la que

X representa S u O;

5 R¹ representa hidrógeno, F, Cl, Br, I, CHO, -CN, -S(fenilo), CF₃, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -Salquilo (C1-4), -SOalquilo (C1-4), -SO₂alquilo (C1-4), -C(=O)alquilo (C1-3), NH₂, -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂ o -NHcicloalquilo (C4-7);

Z representa -O-alquilo (C1-6), -O-alqueno (C2-4), -O-alquilarilo (C1-6), -O-alquil (C1-6)-cicloalquilo (C3-6), -O-alquil (C1-6)-N,N-dialquil (C1-6)amina, -O-alquil (C1-6)-pirrolidina, -O-alquil (C1-6)-piperidina, -O-alquil (C1-6)-morfolina o NHalquilo (C1-6);

10 R⁴ representa hidrógeno, OH, -CH₂OH, -CH₂Oalquilo (C1-4), F, Cl, CF₃, OCF₃, -CN, NO₂, NH₂, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -C(=O)NHalquilo (C1-4), -NHC(=O)alquilo (C1-4), -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂alquilo (C1-6), -C(=O)H, -C(=O)alquilo (C1-4), -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -SR¹⁰, -SOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, SH, fenilo, o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -CN, -alquilo (C1-4), y -alcoxi (C1-4);

15 R¹ representa hidrógeno; F, Cl, -CN, NO₂, NH₂, -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -alquilo (C1-4), o alcoxi (C1-4);

R⁶ representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -SO₂R¹¹ o C(=O)alquilo (C1-4);

R⁷ representa hidrógeno o alquilo (C1-4);

R⁸ representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), NO₂, NH₂, -CN, -NHSO₂R¹¹ o -C(=O)alquilo (C1-4);

20 R^{8a} representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), NO₂, NH₂, -CN, -Salquilo (C1-4) o -C(=O)alquilo (C1-4);

cada uno de R¹⁰, R¹¹ y R¹² representa independientemente -alquilo (C1-4), fenilo, -CH₂fenilo o -(CH₂)₂fenilo, en la que fenilo, como se usa en el sustituyente R⁹, R¹⁰, R¹¹ o R¹², está sin sustituir o sustituido con F, Cl, Br, CF₃, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);

R¹⁵ representa hidrógeno o alquilo (C1-4);

m representa 0, 1, 2 ó 3;

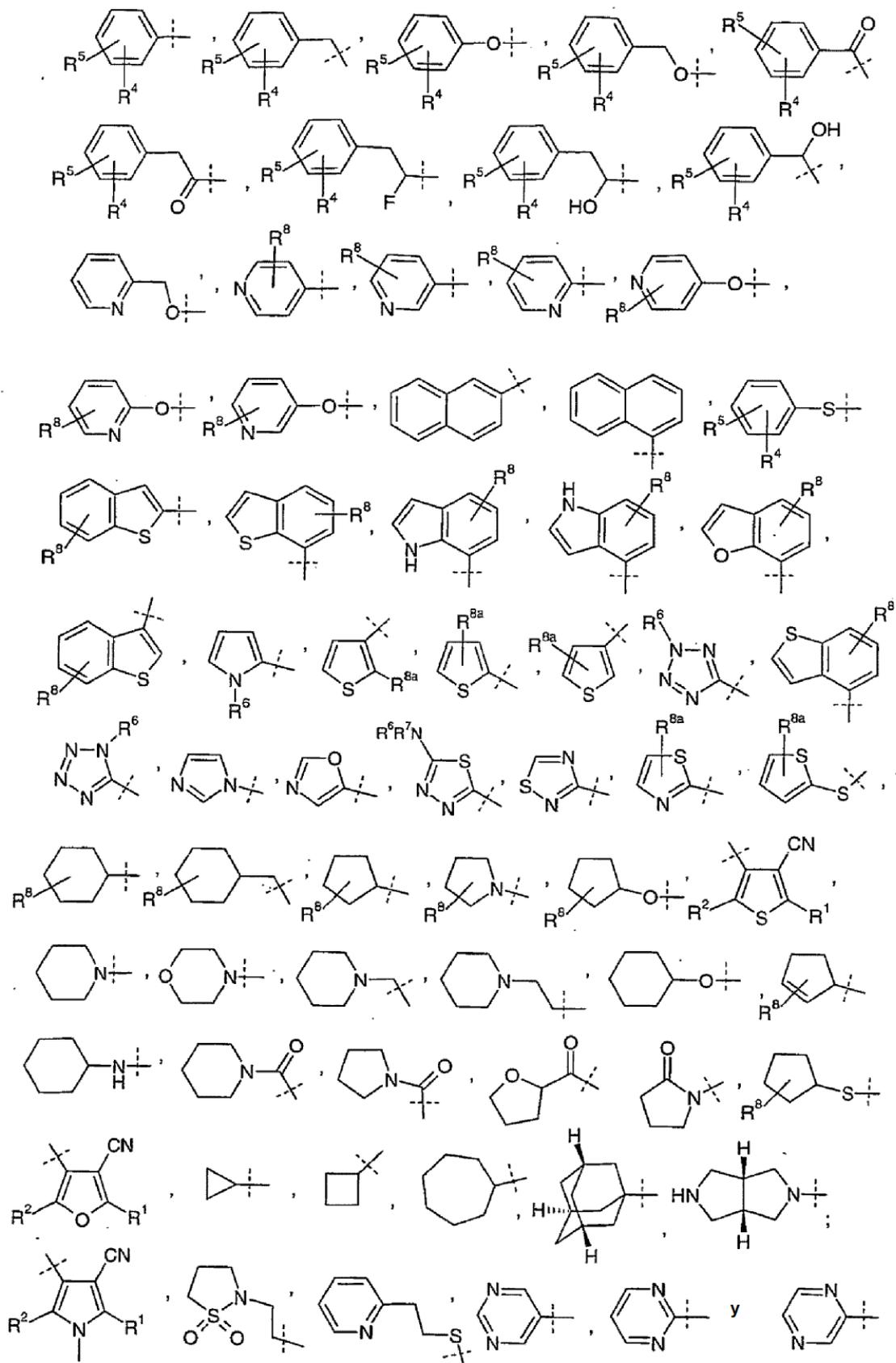
25 n representa 1, 2, 3 ó 4;

p representa 1 ó 2; y

30 A se selecciona entre el grupo que consiste en I, -(CH₂)_mCN, NO₂, NH₂, -alquilo (C1-6), -alcoxi (C1-4), -alqueno (C2-4), -alqueno (C2-4), -CO₂H, -CO₂alquilo (C1-4), -CHO, -C(=O)alquilo (C1-4), -C(=O)NH₂, -C(=O)NHalquilo (C1-6), -C(=O)NR¹⁵ (CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, -NHSO₂alquilo (C1-4), -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -OSO₂CF₃, -O(CH₂)_nCN, -NHC(=O)alquilo (C1-4), -NHC(=O)(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -(CH₂)_mNHSO₂R¹², -CH(CH₃)(CH₂)_pNHSO₂R¹², -(CH₂)_pCH(CH₃)NHSO₂R¹², -NH(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -C(=O)NHcicloalquilo (C3-6), -C(=O)NH(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -C(=O)NH(CH₂)_nNHalquilo (C1-4), -(CH₂)_nNH₂, -O(CH₂)_nSR¹⁴, -O(CH₂)_nOR¹⁴, -(CH₂)_nNHR¹², -(CH₂)_nNHcicloalquilo (C3-6), -(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -NHC(=O)NHR¹², -NHC(=O)N[alquilo (C1-4)]₂,

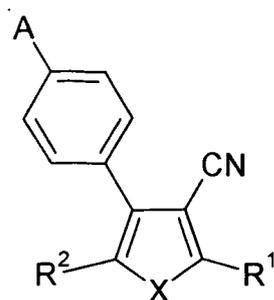
35

35



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el presente documento se desvelan compuestos de Fórmula I':

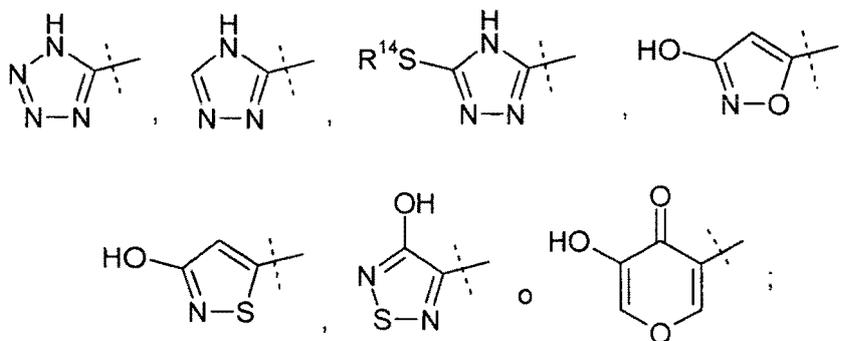


Fórmula I'

en la que

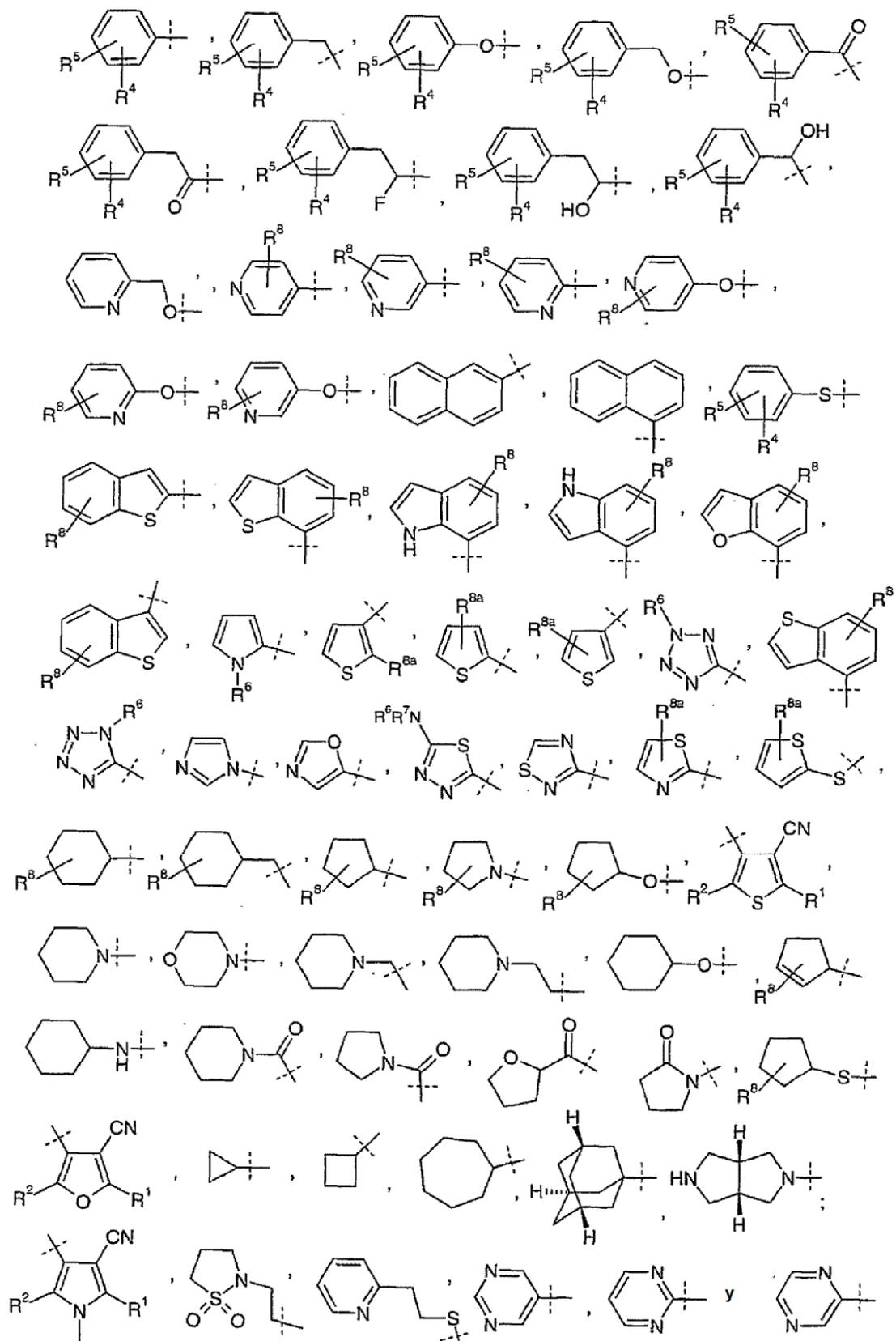
X representa S u O;

- 5 R¹ representa hidrógeno, F, Cl, Br, I, CHO, -CN, -S(fenilo), CF₃, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -Salquilo (C1-4), -SOalquilo (C1-4), -SO₂alquilo (C1-4), -C(=O)alquilo (C1-3), NH₂, -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -NHcicloalquilo (C4-7) o -N[alquilo (C1-4)] (CH₂)_rN[alquilo (C1-4)]₂;
- R² representa -CN, -CO₂H, -C(=O)NHR¹³; -C(=O)NHOH, -C(=O)NHCN, -SO₂OH, -SO₂NHalquilo (C1-4), -C(=O)NHSO₂ alquilo (C1-4), -PH(=O)(OH), -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)NH₂; P(=O)(OH)CH[alcoxi (C1-4)]₂, -C(=O)NHSO₂CF₃, -C(=O)NHSO₂CH₂CF₃,



- 10 R⁴ representa hidrógeno, OH, -CH₂OH, -CH₂Oalquilo (C1-4), F, Cl, CF₃, OCF₃, -CN, NO₂, NH₂, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -C(=O)NHalquilo (C1-4), -C(=O)NH₂, -NHC(=O)alquilo (C1-4), -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂ alquilo (C1-6), -C(=O)H, -C(=O)alquilo (C1-4), -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -SR¹⁰, -SOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, SH, fenilo, o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4);
- 15 R⁵ representa hidrógeno; F, Cl, -CN, NO₂, NH₂, -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);
- R⁶ representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -SO₂R¹¹ o -C(=O)alquilo (C1-4);
- R⁷ representa hidrógeno o alquilo (C1-4);
- R⁸ representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), NO₂, NH₂, -CN, -NHSO₂R¹¹ o -C(=O)alquilo (C1-4);
- 20 R^{8a} representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), NO₂, NH₂, NHalquilo (C1-6), N[alquilo (C1-6)]₂, -C(=O)NH₂, -CN, -CO₂H, -Salquilo (C1-4), -NHSO₂alquilo (C1-4) o -C(=O)alquilo (C1-4);
- cada uno de R¹⁰, R¹¹ y R¹² representa independientemente -alquilo (C1-4), -(CH₂)₃Cl, fenilo, -CH₂fenilo o -(CH₂)₂fenilo, en la que fenilo, como se usa en el sustituyente R¹⁰, R¹¹ o R¹², está sin sustituir o sustituido con F, Cl, Br, CF₃, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);
- 25 R¹³ representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -CH₂CF₃, triazol o tetrazol;
- R¹⁴ representa -alquilo (C1-4);
- R¹⁵ representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);
- m representa 0, 1, 2 ó 3;
- n representa 1, 2, 3 ó 4;
- 30 p representa 1 ó 2;
- r representa 1 ó 2; y
- A se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, Br, I, -(CH₂)_mCN, -C(CH₃)₂CN, NO₂, NH₂, -O(CH₂)_nNH₂, -O(CH₂)_nNHSO₂alquilo (C1-4), -O(CH₂)_nSO₂alquilo (C1-4), -C(=O)NH(CH₂)_rNHSO₂alquilo (C1-4), -Salquilo (C1-4), -alquilo (C1-6), -alcoxi (C1-4), -alquenoilo (C2-4), -alquenoiloxi (C2-4), -CO₂H, -CO₂alquilo (C1-4), -CHO, -C(=O)alquilo (C1-4), -C(=O)NH₂, -C(=O)NHalquilo (C1-6), -C(=O)NR¹⁵(CH₂)_mfenilo en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, -NHSO₂alquilo (C1-4), -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -OSO₂CF₃, -O(CH₂)_nCN, -NHC(=O)alquilo (C1-4), -NHC(=O)(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -
- 40 (CH₂)_mNHSO₂R¹², -CH(CH₃)(CH₂)_pNHSO₂R¹², -(CH₂)_pCH(CH₃)NHSO₂R¹², -NH(CH₂)_mfenilo, en la que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -C(=O)NHcicloalquilo (C3-6), -C(=O)NH(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -C(=O)NH(CH₂)_nNHalquilo (C1-4), -(CH₂)_nNH₂, -O(CH₂)_nSR¹⁴, -O(CH₂)_nOR¹⁴, -(CH₂)_nNHR¹², -(CH₂)_nNHcicloalquilo (C3-6), -(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -NHC(=O)NHR¹², -NHC(=O)N[alquilo (C1-4)]₂,



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se apreciará por un experto en la técnica que los compuestos de Fórmula II incluyen ambos intermedios útiles para la preparación de compuestos de Fórmula I y también profármacos de Fórmula I.

5 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en la potenciación, en un paciente de la función del receptor de glutamato.

En el presente documento se desvela el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia de tipo Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson o depresión.

10 Adicionalmente, en el presente documento se desvela un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia de tipo Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson o depresión.

15 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden, un compuesto de Fórmula II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En el presente documento se desvelan nuevos intermedios usados en la preparación de compuestos de Fórmula I y Fórmula II, profármacos de los compuestos de Fórmula I y procedimientos para la síntesis de los compuestos de Fórmula I y Fórmula II.

También se desvela en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un segundo componente que es un antipsicótico.

25 También se desvela en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un segundo componente que es un antidepresivo.

También se desvela en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un segundo componente que es un fármaco útil en el tratamiento de un trastorno cognitivo.

30 Adicionalmente en el presente documento se desvela una cantidad eficaz de un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en combinación con una cantidad eficaz de un segundo componente que es un antipsicótico en el tratamiento de un paciente que padece, o es susceptible a, esquizofrenia o déficits cognitivos asociados con esquizofrenia.

35 Adicionalmente en el presente documento se desvela una cantidad eficaz de un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en combinación con una cantidad eficaz de un segundo componente que es un antidepresivo en el tratamiento de un paciente que padece, o es susceptible a, depresión.

40 Adicionalmente en el presente documento se desvela una cantidad eficaz de un primer componente que es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en combinación con una cantidad eficaz de un segundo componente que es un fármaco útil en el tratamiento de un trastorno cognitivo en el tratamiento de un paciente que padece, o es susceptible a, un trastorno cognitivo.

Descripción detallada de la invención

45 Como se usa en el presente documento la expresión “potenciación de la función del receptor de glutamato” se refiere a cualquier sensibilidad aumentada de receptores glutamato, por ejemplo receptores AMPA, a glutamato o un agonista e incluye, pero sin limitación, la inhibición de la rápida desensibilización o desactivación de receptores AMPA a glutamato.

50 Una amplia diversidad de afecciones puede tratarse o prevenirse mediante los compuestos de Fórmula I o Fórmula II, y sus sales farmacéuticamente aceptables, a través de su acción como potenciadores de la función de receptores de glutamato. Dichas afecciones incluyen las asociadas con la hipofunción del glutamato, tales como trastornos psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo, trastornos cognitivos y trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer; demencia de tipo Alzheimer; demencias relacionadas con la edad; deterioro de la memoria inducido por la edad; déficits cognitivos debidos a autismo; síndrome de Down y otros trastornos del sistema nervioso central de aparición en la infancia, déficits cognitivos por terapia post-electroconvulsiva, trastornos

en el movimiento tales como discinesia tardía, corea de Huntington, mioclonos, distonía, espasticidad, enfermedad de Parkinson; inversión de estados inducidos por drogas (tales como estados inducidos por cocaína, anfetaminas, alcohol); depresión, incluyendo trastorno depresivo mayor y depresión resistente a tratamiento; trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención; psicosis tal como esquizofrenia; déficits cognitivos asociados con psicosis tales como esquizofrenia, psicosis inducida por fármacos, ictus y disfunción sexual. Los compuestos de Fórmula I o Fórmula II también pueden usarse para mejorar la memoria (tanto a largo como a corto plazo) y la capacidad del aprendizaje. Los compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden usarse para el tratamiento de cada una de estas afecciones

Un experto habitual en la materia entiende que el término cognitivo incluye diversos "dominios". Estos dominios incluyen memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria de trabajo, función ejecutora y atención. Como se usa en el presente documento la expresión "trastorno cognitivo" significa incluir cualquier trastorno caracterizado por un déficit en uno o más de los dominios cognitivos, incluyendo pero sin limitación, la memoria a corto plazo, la memoria a largo plazo, la memoria de trabajo, la función ejecutora y la atención. También se entiende que la expresión "trastorno cognitivo" incluye, pero sin limitación, los siguientes trastornos específicos: disminución cognitiva relacionada con la edad, disfunción cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia, demencia de tipo Alzheimer, demencia de Parkinson, demencia por Cuerpos de Lewy, demencia persistente inducida por sustancias, demencia persistente inducida por alcohol, disfunción cognitiva inducida por alcohol, demencia inducida por SIDA, trastornos del aprendizaje, déficits cognitivos posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injerto, ictus, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, parada cardíaca y lesión neuronal hipoglucémica, demencia vascular, demencia multi-infarto, déficits cognitivos asociados con esclerosis lateral amiotrófica y déficits cognitivos asociados con esclerosis múltiple.

La cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías, y sistemas de clasificación para los trastornos descritos en el presente documento, incluidos los descritos en el DMS-IV y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

Como se usa en el presente documento la expresión "un fármaco útil en el tratamiento de un trastorno cognitivo" incluye, pero sin limitación, inhibidores de acetilcolinesterasa, antagonistas de receptores NMDA, antagonistas de 5-HT₆, agonistas de M1, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, inhibidores combinados de la recaptación de serotonina-norepinefrina, inhibidores de monoamina oxidasa, inhibidores de fosfodiesterasa-4, antidepresivos tricíclicos y potenciadores de receptores AMPA. Más específicamente, la expresión "un fármaco útil en el tratamiento de un trastorno cognitivo" incluye, pero sin limitación, los siguientes compuestos bien conocidos y que se encuentran fácilmente disponibles para un experto habitual en la materia: donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, fenserina, fisostigmina, xanomelina, CX516, milamelina, aniracetam, piracetam, oxiracetam, suritazol, fluoxetina, sertralina, citalopram, duloxetina, atomoxetina, venlafaxina, milnacipran, fluvoxamina, paroxetina, bupropión, reboxetina, imipramina y rolipram.

Como se usa en el presente documento, el término "antidepresivo" incluye inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina-serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina y similares. Por ejemplo, "antidepresivo" incluye fluoxetina, venlafaxina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, milnacipran y duloxetina. La fluoxetina y la duloxetina son antidepresivos preferidos.

Como se usa en el presente documento, el término "antipsicótico" incluye antipsicóticos típicos y atípicos. Por tanto, el término "antipsicótico" incluye, por ejemplo, haloperidol, clorpromazina, clozapina, risperidona, olanzapina, aripiprazol, ziprasidona, sertindol, amisulprida, zotepina, sulpirida y quetiapina. El antipsicótico preferido es la olanzapina.

Como se usa en el presente documento, el término "fluoxetina" se usará para referirse a cualquier sal de adición de ácidos o la base libre, y para incluir cualquiera de las mezclas racémicas o cualquiera de los enantiómeros R y S. Una sal preferida es el clorhidrato de fluoxetina.

Se prefieren las siguientes combinaciones específicas:

- Fórmula I/fluoxetina
- Fórmula I/duloxetina
- Fórmula I/paroxetina
- Fórmula I/olanzapina
- Fórmula I/risperidona
- Fórmula I/aripiprazol
- Fórmula I/sertindol
- Fórmula I/quetiapina
- Fórmula I/ziprasidona

	Fórmula I/zotepina
	Fórmula I/memantina
	Fórmula I/donapezil
5	Fórmula I/rivastigmina
	Fórmula I/galantamina,
	Fórmula I/tacrina
	Fórmula I/CX516
	Fórmula I/atomoxetina
10	Fórmula II/fluoxetina
	Fórmula II/duloxetina
	Fórmula II/paroxetina
	Fórmula II/olanzapina
	Fórmula II/risperidona
15	Fórmula II/aripiprazol
	Fórmula II/sertindol
	Fórmula II/quetiapina
	Fórmula II/ziprasidona
	Fórmula II/zotepina
20	Fórmula II/memantina
	Fórmula II/donapezil
	Fórmula II/rivastigmina
	Fórmula II/galantamina,
	Fórmula II/tacrina
25	Fórmula II/CX516
	Fórmula II/atomoxetina

La presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos por la Fórmula I. Un compuesto de esta invención puede poseer un grupo lo suficientemente ácido, un grupo lo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales y, por consiguiente, reaccionar con cualquier número de bases orgánicas e inorgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de las Fórmulas anteriores que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen las sales preparada por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Dichas sales se conocen como sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), que se conocen por los expertos en la técnica. Los ácidos empleados habitualmente para formar sales de adición de ácidos son ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato monoácido, fosfato diácido, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprato, caprilato, acrilato, ascorbato, formiato, clorhidrato, diclorhidrato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, mandelato, nicotinato, isonicotinato, cinnamato, hippurato, nitrato, ftalato, teraftalato, butina-1,4-dioato, butina-1,4-dicarboxilato, hexina-1,4-dicarboxilato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, ftalato, p-toluenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, p-clorobencenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, trifluoroacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, hidroxietanosulfonato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 1,5-naftalenodisulfonato, mandelato, tartarato, y similares. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables preferidas son las formadas con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y las formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido maleico, ácido oxálico y ácido metanosulfónico. La sal HCl es más preferida.

Las sales de adición de bases incluyen las obtenidas a partir de bases inorgánicas, tales como amonio o álcali o hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares. Por lo tanto, dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico, y similares. Se prefieren particularmente las formas de sal potásica y sódica.

Se reconocerá que el contraión particular que forma una parte de cualquier sal de esta invención normalmente no es de una naturaleza importante, siempre y cuando la sal como un conjunto sea farmacológicamente aceptable, y siempre y cuando el contraión no aporte cualidades no deseadas a la sal como un conjunto. Se entenderá adicionalmente que las sales anteriores pueden formar hidratos o existir en una forma sustancialmente anhidra.

Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos, que tras la administración, liberan el fármaco *in vivo* a través de un procedimiento químico o fisiológico. Por ejemplo, un profármaco, que se lleva al pH fisiológico o a través de la acción de una enzima, se convierte en la forma farmacéutica deseada *in vivo* mediante escisión hidrolítica enzimática y/o química de un éster para proporcionar el fármaco de ácido carboxílico correspondiente.

Se conocen diversas formas de profármacos por un experto en la técnica. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); D. Fleisher, y col., Advanced Drug Delivery Reviews, 19, 115, (1996); H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y N. Kakeya, y col., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Ejemplos de profármacos de Fórmula I son aquellos que forman ésteres o amidas escindibles *in vivo*. Un éster o amida escindible *in vivo* es, por ejemplo, un éster o una amida que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido de partida de Fórmula Ia. Los restos de amida y éster pueden incorporar otros grupos funcionales que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico. Los grupos hidroxilo libres pueden derivarse usando grupos que incluyen, pero sin limitación, hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se describe en D. Fleisher, R. Bong, B. H. Stewart, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19, 115. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, como son los profármacos de carbamato y ésteres sulfato de grupos hidroxilo. También se incluye la derivación de los grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres en los que el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en los que también se el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente. Se describen profármacos de este tipo en R. P. Robinson y col., J. Medicinal Chemistry (1996) 39, 10.

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros que tienen una configuración diferente en solo un centro quiral se denominan en el presente documento "epimeros". Las expresiones "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

La expresión "enriquecimiento enantiomérico", como se usa en el presente documento, se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro.

Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", que se observa usando la siguiente ecuación:

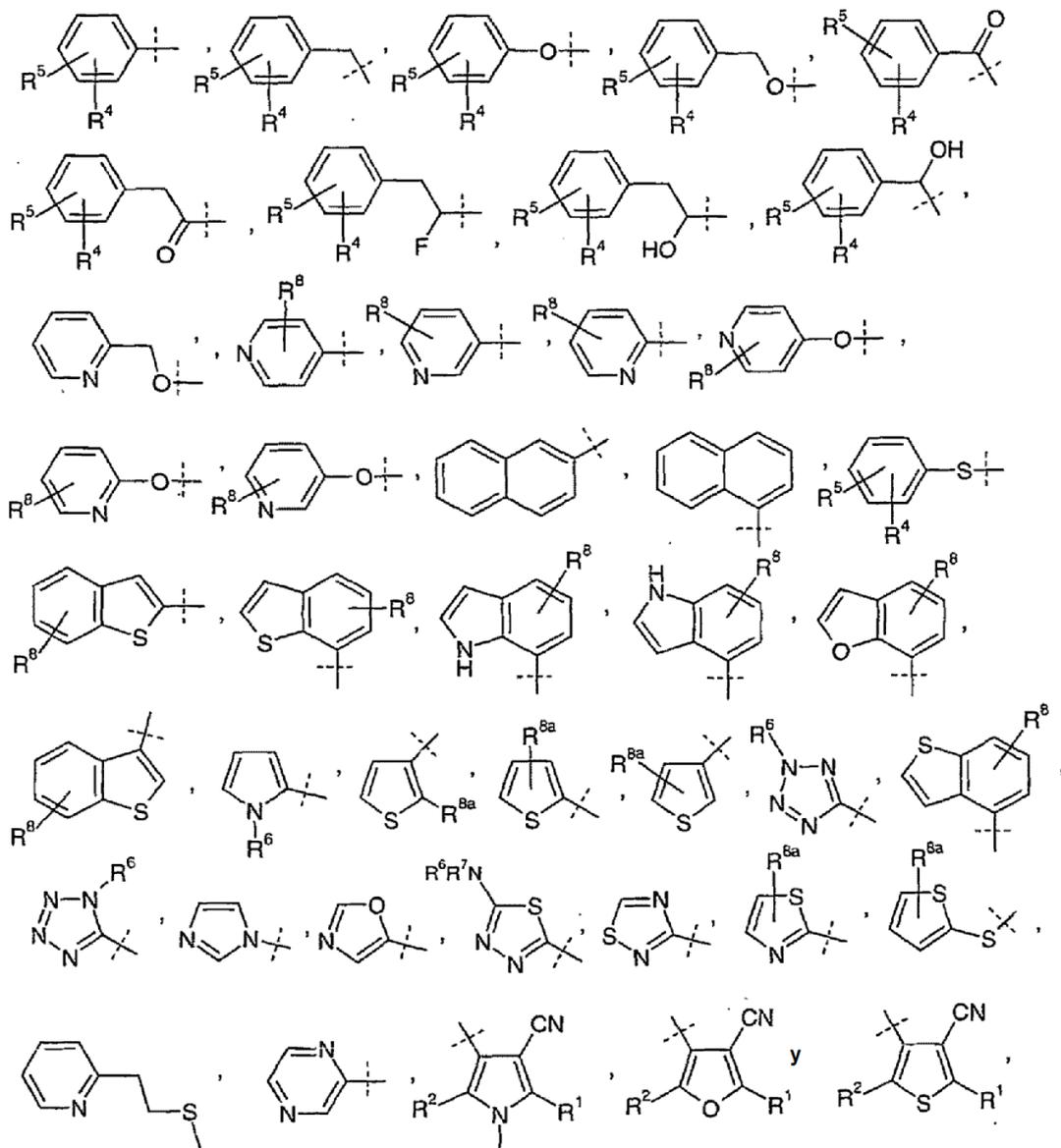
$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por lo tanto, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 50:30, el ee con respecto al primer enantiómero es el 25%. Sin embargo, si la relación final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es el 80%. Se prefiere un ee de más del 90%, es mucho más preferido un ee de más del 95%, y es especialmente mucho más preferido un ee de más del 99%. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por un experto en la técnica usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como cromatografía líquida de gases o de alto rendimiento con una columna quiral. La selección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para realizar la separación del par enantiomérico está dentro del conocimiento de un experto en la técnica. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de compuestos de Fórmula I y Fórmula II pueden prepararse por un experto en la técnica utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los desvelados por J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), y la Solicitud de Patente Europea N° EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención aparecen como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos estos racematos, enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

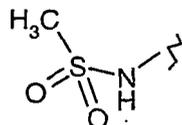
Los términos "R" y "S" se usan en el presente documento como se usan habitualmente en la química orgánica para

- representar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (rectus) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación en el sentido de las agujas del reloj de prioridades del grupo (mayor a la segunda menor) cuando se visualizan a lo largo del enlace hacia la prioridad del grupo inferior. El término "S" (sinister) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación en sentido contrario de las agujas del reloj de prioridades del grupo (mayor a la segunda menor) cuando se visualizan a lo largo del enlace hacia la prioridad de grupo inferior. La prioridad del grupo se basa en su número atómico (en orden de número atómico decreciente). Se incluye una lista parcial de prioridades y un análisis se la estereoquímica en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, y col., eds., 1974) en las páginas 103-120.
- 5
- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo (C1-6)" se refiere a una cadena alifática monovalente, saturada lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo y hexilo. El término "alquilo (C1-6)" incluye en su definición el término "alquilo (C1-4)".
- 10
- Como se usa en el presente documento, los términos "Me", "Et", "Pr", "iPr", "Bu" y "t-Bu" se refieren a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo respectivamente.
- 15
- Como se usa en el presente documento, los términos "Halo", "Haluro" o "Hal" se refieren a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, a menos que se indique otra cosa en el presente documento.
- Como se usa en el presente documento, el término "Ph" se refiere a un grupo fenilo.
- Como se usa en el presente documento, el término "alqueno (C2-4)" se refiere a una cadena alifática monovalente, insaturada, lineal o ramificada que tiene de dos a cuatro átomos de carbono. Los grupos alqueno (C2-4) típicos incluyen etenilo (también conocido como vinilo), 1-metiletlenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, y similares.
- 20
- Como se usa en el presente documento, el término "-alcoxi (C1-6)" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos -alcoxi (C1-6) típicos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi y similares. El término "-alcoxi (C1-6)" incluye en su definición el término "-alcoxi (C1-4)".
- 25
- Como se usa en el presente documento, el término "alqueno (C2-4)" se refiere a una cadena alifática insaturada lineal o ramificada que tiene de dos a cuatro átomos de carbono que está unida a un átomo de oxígeno.
- Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo (C3-8)" se refiere a una estructura de anillos hidrocarburo saturada que contiene de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo C₃-C₈ típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. El término "cicloalquilo (C3-8)" incluye en su definición el término "cicloalquilo (C4-7)" y "cicloalquilo (C3-6)".
- 30
- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo (C1-20)" se refiere a una cadena alifática, monovalente, saturada, lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono e incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 3-metilpentilo, 2-etilbutilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-heptadecilo, n-nonadecilo, n-eicosilo y similares.
- 35
- Como se usa en el presente documento, el término "alqueno (C2-6)" se refiere a una cadena alifática monovalente, insaturada, lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono. Los grupos alqueno (C2-6) típicos incluyen etenilo (también conocido como vinilo), 1-metiletlenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 1-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, y similares.
- 40
- Como se usa en el presente documento, los términos "arilo" o "Ar" se refieren a un grupo carbocíclico o heterocíclico que puede contener uno o más anillos fenilo condensados o no condensados e incluye, por ejemplo, fenilo, bifenilo, 1- ó 2-naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Además, el grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir como se expone en el presente documento. Las expresiones "arilo" o "Ar" incluyen, pero sin limitación las siguientes:
- 45

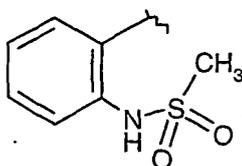


en las que los sustituyentes son como se definen en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "(metilsulfonilamino)" se refiere a la siguiente estructura:

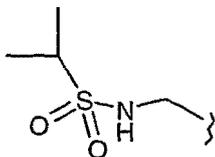


5 Como se usa en el presente documento, el término "2-(Metilsulfonilamino)fenilo" se refiere a la siguiente estructura:

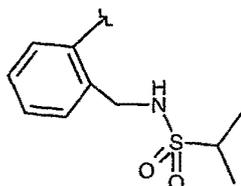


Como se usa en el presente documento, el término "propano-2-sulfonilamino-metilo" se refiere a la siguiente

estructura:

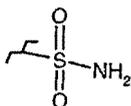


Como se usa en el presente documento, el término "2-(propano-2-sulfonilamino-metil)fenilo" se refiere a la siguiente estructura:

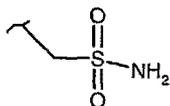


5

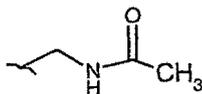
Como se usa en el presente documento, el término "sulfamoilo" se refiere a la siguiente estructura:



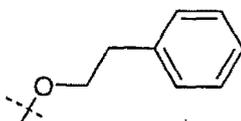
Como se usa en el presente documento, el término "metilsulfamoilo" se refiere a la siguiente estructura:



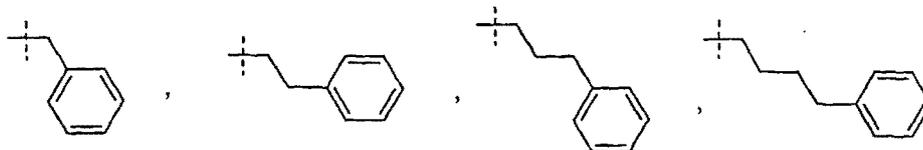
10 Como se usa en el presente documento, el término "acetilamino-metilo" se refiere a la siguiente estructura:



Como se usa en el presente documento, el término "fenetiloxi" se refiere a la siguiente estructura:



Como se usa en el presente documento, el término "alquilarilo (C1-6)" incluye los siguientes:

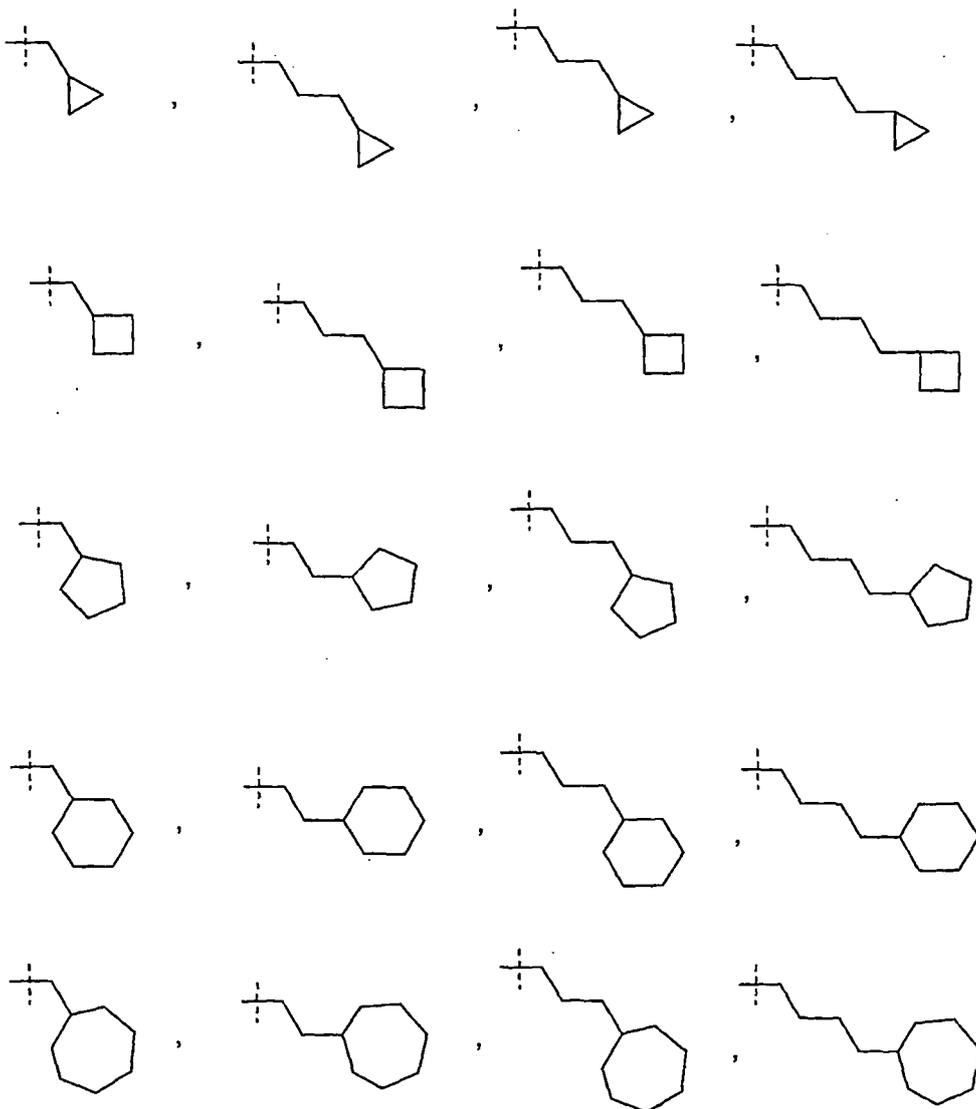


15

y similares.

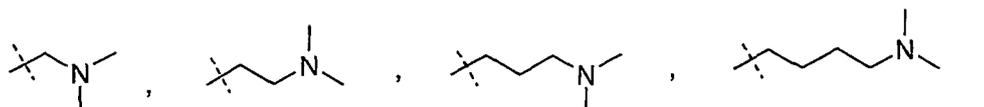
Como se usa en el presente documento, el término "-alquil (C1-6)-cicloalquilo (C3-8)" se refiere a una cadena alifática monovalente, saturada, de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono que tiene un cicloalquilo

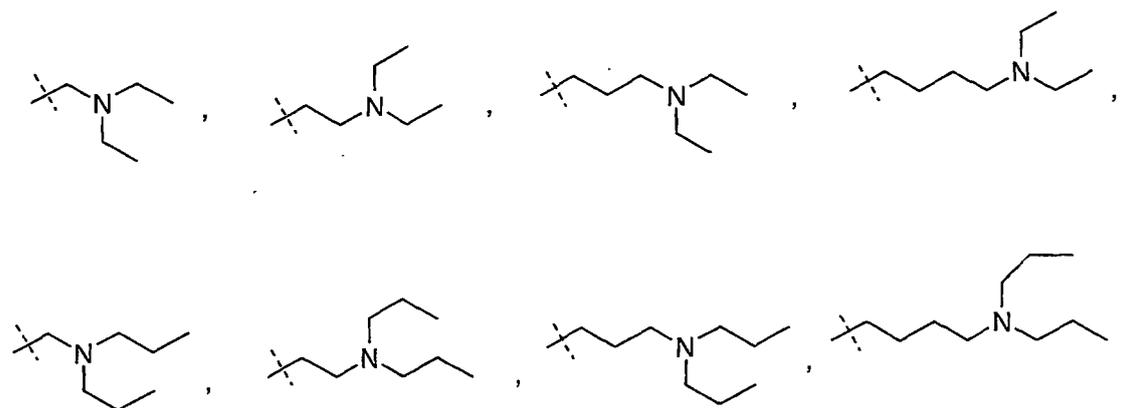
(C3-8) unido a la cadena alifática. Se incluyen en el término "-alquil (C1-6)-cicloalquilo (C3-8)" los siguientes:



5 Como se usa en el presente documento, el término "N,N-dialquil (C1-6)amina" se refiere a un átomo de nitrógeno sustituido con dos cadena alifáticas monovalentes, saturadas, lineales o ramificadas de 1 a 6 átomos de carbono. Se incluyen en el término "N,N-di-alquil (C1-6)amina": $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "-alquil (C1-6)-N,N-dialquil (C1-6)amina" se refiere a una cadena alifática monovalente, saturada, lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono que tiene una N,N-dialquil (C1-6)amina unida a la cadena alifática. Se incluyen en el término "-alquil (C1-6)-N,N-dialquil (C1-6)amina" las siguientes:

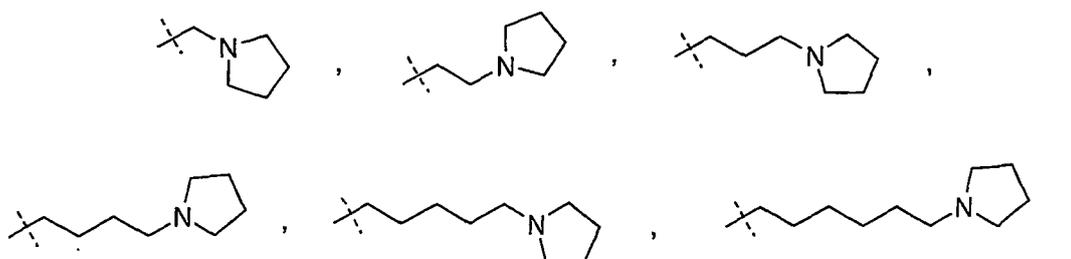




y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "-alquil (C1-6)-pirrolidina" se refiere a una cadena alifática monovalente, saturada, lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono que tiene una pirrolidina unida a la cadena alifática. Se incluyen dentro del alcance del término "-alquil (C1-6)-pirrolidina" las siguientes:

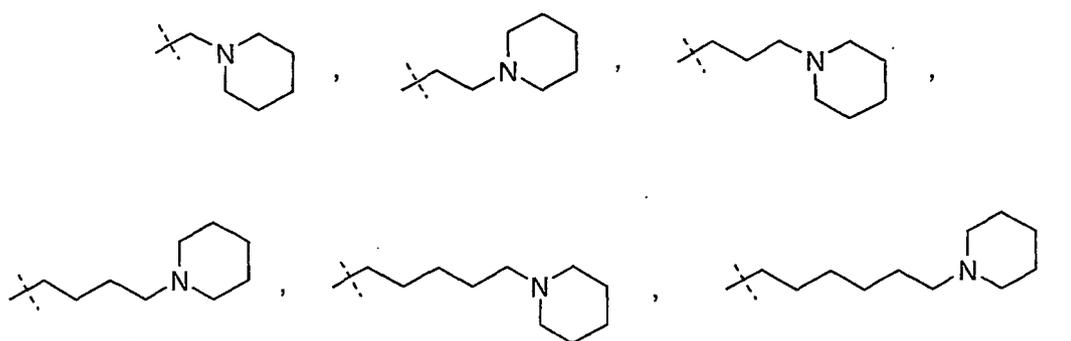
5



y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "-alquil (C1-6)-piperidina" se refiere a una cadena alifática monovalente, saturada, lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono que tiene una piperidina unida a la cadena alifática. Se incluyen dentro del alcance del término "-alquil (C1-6)-piperidina" las siguientes:

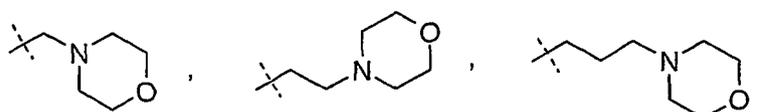
10

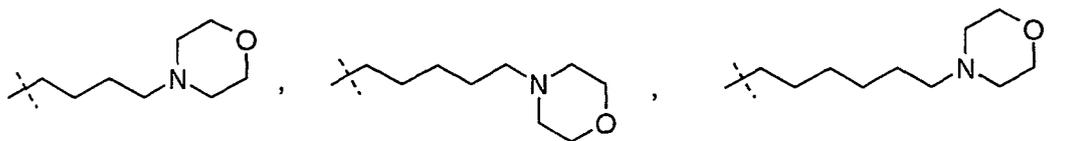


y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "-alquil (C1-6)-morfolina" se refiere a una cadena alifática monovalente, saturada, lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono que tiene una morfolina unida a la cadena alifática. Se incluyen dentro del alcance del término "-alquil (C1-6)-morfolina" las siguientes:

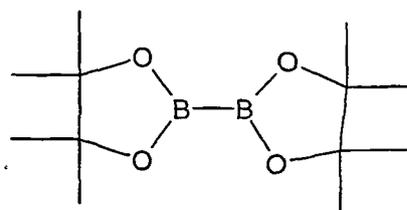
15



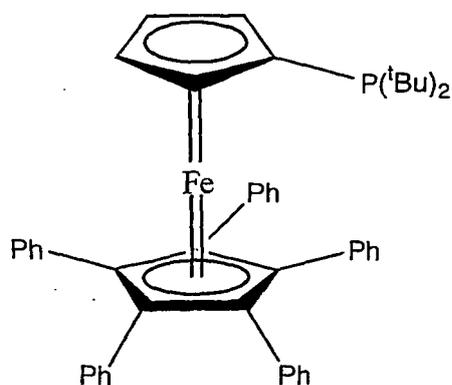


y similares.

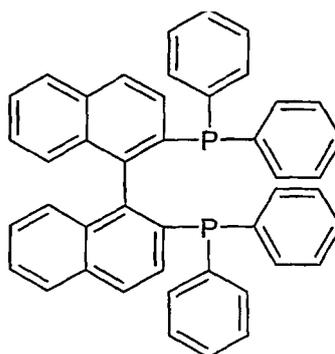
Como se usa en el presente documento, el término "bis(pinacolato)diboro" se refiere a la siguiente estructura:



5 Como se usa en el presente documento, el término "Ligando de Hartwig" se refiere al siguiente compuesto:

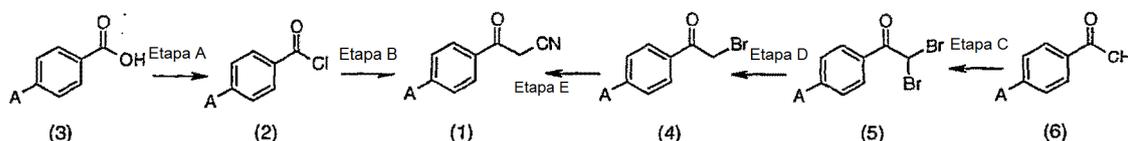


Como se usa en el presente documento, "BINAP" se refiere al siguiente compuesto:



10 Los compuestos de Fórmula I y Fórmula II pueden prepararse por un experto en la técnica siguiendo técnicas y procedimientos reconocidos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de Fórmula I y Fórmula II pueden prepararse como se describe en los esquemas, procedimientos y ejemplos expuestos a continuación. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica. Todos sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente.

Esquema I



15

En el Esquema I, etapa A, el ácido benzoico adecuado de estructura (3) se combina con un cloruro de ácido en condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el cloruro de benzoilo de estructura (2).

En el Esquema I, etapa B, el benzoilo cloruro de estructura (2), se combina con ácido cianoacético en condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el propionitrilo de estructura (1) en la que A es como se define en el presente documento. Más específicamente, se añadió butil litio (4 de exceso molar) a una solución en agitación de benzoilo cloruro de estructura (2) (2 de exceso molar) en un disolvente adecuado, tal como THF a aproximadamente -78 °C. La temperatura se eleva a aproximadamente 0 °C y después se enfría a aproximadamente -78 °C. Se añade gota a gota el cloruro de benzoilo de estructura (2) en una solución de THF. La reacción se deja alcanzar una temperatura ambiente durante un periodo de una hora. Se añade ácido clorhídrico y el propionitrilo de estructura (1) se aísla usando técnicas bien conocidas en la técnica. Los cloruros de benzoilo de estructura (2) disponibles en el mercado incluyen, pero sin limitación, cloruro de metoxibenzoilo, cloruro de nitrobenzoilo, cloruro de yodobenzoilo.

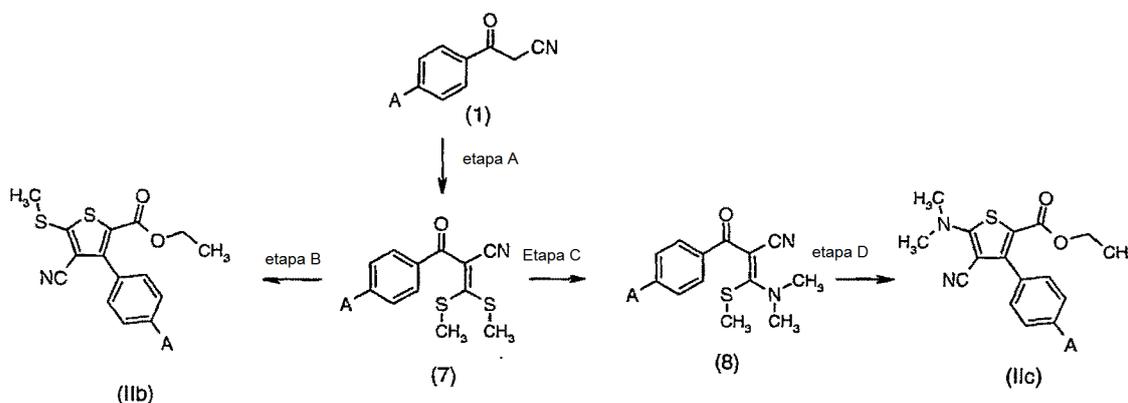
Como alternativa, el propionitrilo de estructura (1) puede prepararse partiendo de la acetofenona de estructura (6). En el Esquema I, etapa C. La acetofenona adecuada de estructura (6) se disuelve en ácido sulfúrico concentrado y se enfría a aproximadamente 0 °C. Después, se añade bromo y la reacción se deja calentar a temperatura ambiente y en agitación durante aproximadamente 6 horas. La reacción se interrumpe y el dibromo resultante de estructura (5) precipita y se aísla usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, recolección de los sólidos resultantes por filtración, aclarado de los sólidos con agua y secado para proporcionar la dibromo etanona de estructura (5).

En el Esquema I, etapa D, la bromo etanona de estructura (4) se prepara a partir de la dibromo etanona de estructura (5) mediante condiciones bien conocidas en la bibliografía. Más específicamente, la dibromo etanona de estructura (5) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se enfría a aproximadamente 0 °C. La solución se trata con dietilfosfita y trietilamina y se deja llegar a la temperatura ambiente. Después de la inactivación de 6 horas con agua, el bromo resultante de estructura (4) precipita y se aísla usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, recolección de los sólidos resultantes por filtración, aclarado de los sólidos con agua y secado para proporcionar el bromo de estructura (4).

En el Esquema I, etapa E, el propionitrilo de estructura (1) se forma por el desplazamiento nucleófilo del bromuro de estructura (4) con cianuro sódico en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo. El propionitrilo de estructura (1) se aísla usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como adición de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra para proporcionar el propionitrilo de estructura (1).

30

Esquema II



En el Esquema II, etapa A, el compuesto de estructura (7) se prepara a partir de propionitrilo de estructura (1) en condiciones bien conocidas en la técnica. Más específicamente, el compuesto de estructura (1) se agita con aproximadamente 1 equivalente de disulfuro de carbono en un disolvente apropiado, tal como DMSO. La mezcla de reacción se enfría a aproximadamente -15 °C, se añaden aproximadamente de 2 a 2,4 equivalentes de hidruro sódico y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente aproximadamente 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente -15 °C, se añade gota a gota yodometano, la reacción se agita durante de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas y después se interrumpe con agua. Después, el compuesto de estructura (7) se aísla y se purifica usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como extracción con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con NaCl sat., se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto en bruto de estructura (7). El compuesto en bruto de estructura (7) puede purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía sobre gel de sílice.

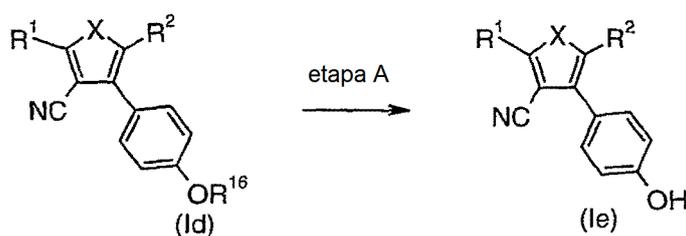
En el Esquema II, etapa C, el compuesto de estructura (8) se prepara a partir del compuesto de estructura (7) en condiciones bien conocidas en la técnica. Más específicamente, el compuesto de estructura (7) se agita en un

45

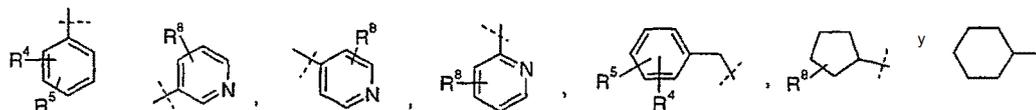
disolvente apropiado, tal como acetonitrilo a temperatura ambiente. A la solución se le añade una amina, tal como dimetilamina y la mezcla de reacción se deja en agitación durante aproximadamente 12 horas. El compuesto de estructura (8) se aísla retirando el disolvente al vacío.

5 En el Esquema II, etapas B y D, los compuestos de fórmula (IIb) y (IIc) se preparan a partir de compuestos de estructura (7) y (8), respectivamente. El compuesto de estructura (7) u (8) se combina con aproximadamente 1,1 equivalentes de tioglicolato de etilo en un disolvente adecuado, tal como etanol. Se añade una base apropiada, tal como trietilamina o acetato potásico (aproximadamente de 1,1 a 3 equivalentes). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente de 0,5 a 2 horas y se retira inmediatamente del calor cuando se alcanza la temperatura de reflujo. Después, la reacción se enfría y los compuestos de fórmula (IIb) o (IIc) se aíslan usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, recolección de los sólidos resultantes a partir de la evaporación parcial del disolvente y aclarado de los sólidos con etanol frío para proporcionar los compuestos de fórmula (IIb) o (IIc).

Esquema III

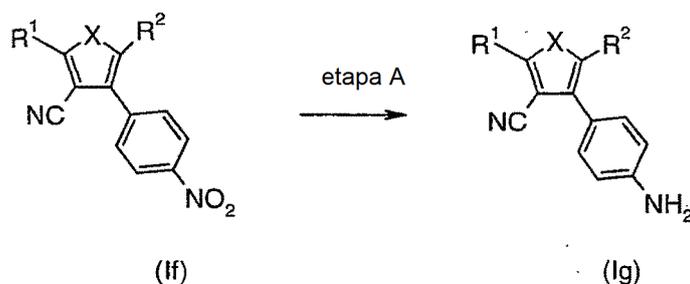


15 En el Esquema III, etapa A, cuando el sustituyente A del compuesto de fórmula (I) es un fenil éter, tal como el compuesto de fórmula (Id), el fenil éter se convierte fácilmente en el compuesto de fórmula (Ie), en la que R¹⁶ representa -alquilo (C1-4), -alqueno (C2-4), -(CH₂)_nCN, SO₂CF₃,



20 en condiciones de desprotección. Véase, por ejemplo, Theodora Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, páginas 143-169 (1991). Más específicamente, por ejemplo, el compuesto de fórmula (Id) se disuelve en cloruro de metileno, se enfría a aproximadamente -78 °C y se añade tribromuro de boro. La mezcla de reacción se deja en agitación a aproximadamente -20 °C durante aproximadamente 16 horas. Después, el producto se aísla y se purifica usando técnicas bien conocidas para un experto en la técnica, tales como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la reacción anterior se diluye con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto de fórmula (Ie). Un éster sulfonato de fenilo, por ejemplo, formado por reacción de un fenol con un cloruro de sulfonilo en piridina o hidróxido sódico acuoso, se escinde por calentamiento en hidróxido sódico acuoso para proporcionar el compuesto de fórmula (Ie). Un éter bencílico se desprotege, por ejemplo, por hidrogenación catalítica en un disolvente adecuado, tal como metanol, acetato de etilo, anhídrido acético-benceno para proporcionar el compuesto de fórmula (Ie).

30 Esquema IV

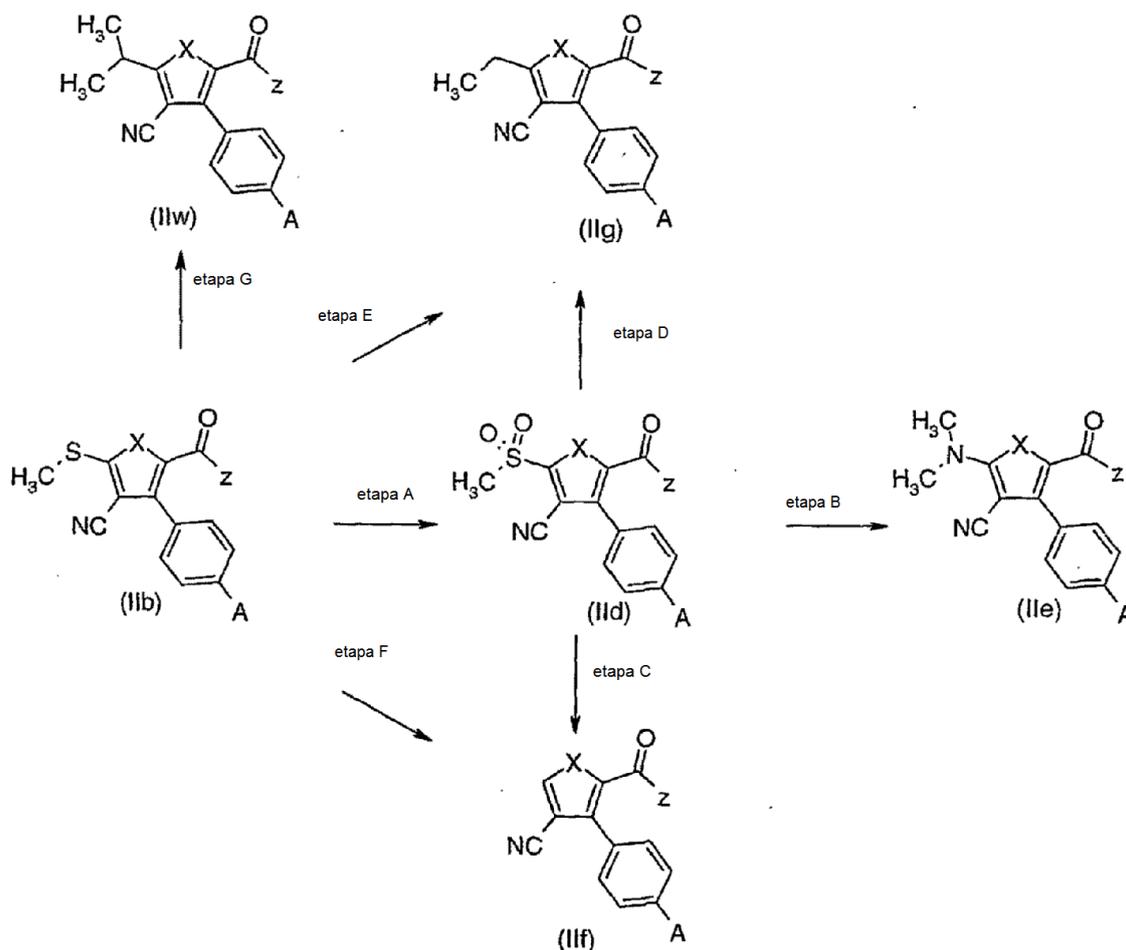


35 En el Esquema IV, etapa A, cuando el sustituyente A del compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (II) es un grupo nitro, tal como el compuesto de fórmula (If), el grupo nitro se convierte fácilmente en el compuesto de fórmula (Ig) en condiciones de reducción bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto nitro se disuelve en un disolvente adecuado, tal como etanol y se añade un agente reductor, tal como cloruro de estaño. La reacción puede calentarse a aproximadamente 75 °C durante aproximadamente 30 minutos y después se deja continuar durante una noche a temperatura ambiente. También se puede controlar el progreso de la reacción mediante

procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo cromatografía de capa fina. Después, el producto se aísla y se purifica usando técnicas bien conocidas para un experto en la técnica, tal como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción anterior se diluye con una solución saturada de bicarbonato sódico. El producto se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto de fórmula (Ig).

El grupo amino del compuesto de fórmula (Ig) puede transformarse adicionalmente mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el grupo amino del compuesto de fórmula (Ig) puede transformarse en una amida haciendo reaccionar el grupo amino con un cloruro de acilo o anhídrido adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina. La función amino del compuesto de fórmula (Ig) puede transformarse adicionalmente en una sulfonamida haciendo reaccionar el grupo amino con un cloruro de sulfonilo adecuado en presencia de piridina o una base acuosa, tal como trietilamina. La función amino del compuesto de fórmula (Ig) puede alquilarse para formar una amina primaria por aminación reductora formando la imina en un disolvente apropiado, tal como metanol o etanol. La reducción de la imina se realiza en un disolvente apropiado, tal como metanol o etanol y un agente reductor adecuado, tal como cianoborohidruro sódico. Puede formarse una amina secundaria haciendo reaccionar la amina con el haluro apropiado, tal como yoduro de metilo en presencia de una base, tal como carbonato potásico.

Esquema V

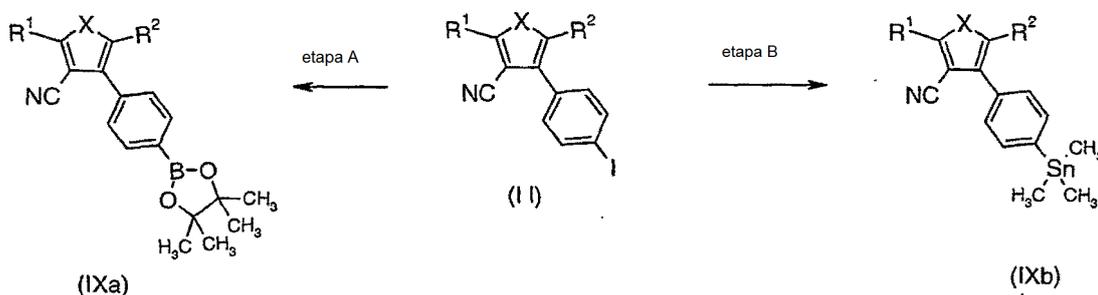


En el Esquema V, etapa A, el compuesto de fórmula (Iid) puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula (Iib) por procedimientos de oxidación conocidos en la técnica. Más específicamente, por ejemplo, el compuesto de fórmula (Iib) se disuelve en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno y se enfría a aproximadamente 0 °C. Se añade un agente de oxidación, por ejemplo, tres equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico, y la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días o hasta que se completa la reacción. Después, el producto se aísla y se purifica usando técnicas bien conocidas para un experto en la técnica, tales como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la reacción anterior se diluye con un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, se lava con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto de fórmula (Iid).

En el Esquema V, el compuesto de fórmula (II d) puede someterse a condiciones nucleófilas y reductoras para formar el compuesto de fórmula (II e, II g, II f). En el Esquema V, etapa B, el compuesto de fórmula (II e) puede prepararse disolviendo el compuesto de sulfonilo de fórmula (II d) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, después añadiendo la base, dimetil amina, y agitando durante aproximadamente 2 horas. La reacción puede concentrarse al vacío y se purifica si es necesario para proporcionar el compuesto de fórmula (II e).

En el Esquema V, etapas C, D, E, F y G, el compuesto de fórmula (II g) y el compuesto de fórmula (II f) y el compuesto de fórmula (II w) pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II b) y el compuesto de fórmula (II d) en condiciones reductoras, por ejemplo, un agente reductor adecuado será borohidruro sódico o dietilcinc o isopropil cinc con un catalizador opcional, tal como cloruro de 1,3-bis-(difenilfosfino)propano níquel (II), y un disolvente apropiado será etanol o cloruro de metileno. Además, puede utilizarse Na-Hg en presencia de Na_2HPO_4 en un disolvente apropiado. Pueden encontrarse ejemplos alternativos para las condiciones en Larock "Comprehensive Organic Transformations 2nd edition" páginas 53-60, 1999.

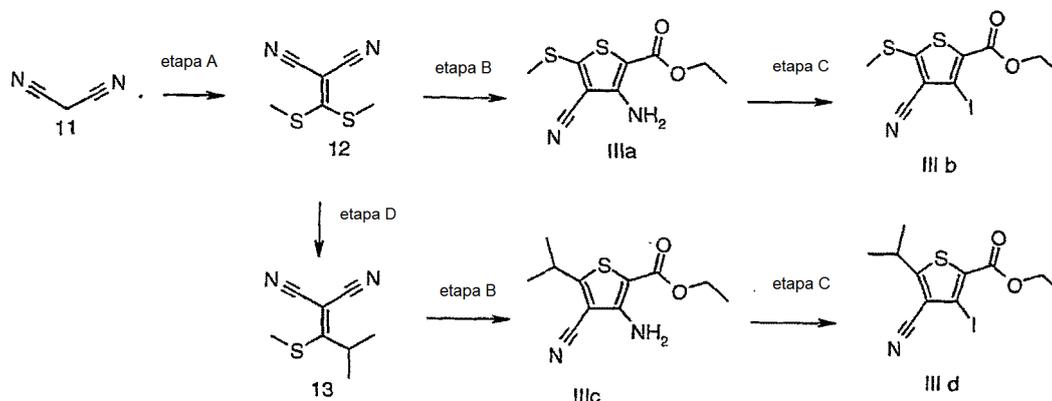
Esquema VI



En el Esquema VI, etapa A, el compuesto de fórmula (IXa) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (II) mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de yodo o bromo de fórmula (II) se disuelve en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo o dimetilsulfóxido y se añade una base, tal como trietilamina o acetato potásico. Se añaden un catalizador, tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y un borano, tal como bis(pinacolato)borano. En una atmósfera de nitrógeno, la reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 5 a 20 horas. Después, el producto se aísla usando técnicas bien conocidas para un experto en la técnica, tales como técnicas de extracción. Por ejemplo, la reacción anterior se enfría, se diluye con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra a través de Celite® y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto en bruto de fórmula (IXa). Puede ser necesario un lavado de ácido adicional, tal como un lavado de ácido diluido. El compuesto en bruto de fórmula (IXa) puede purificarse por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de disolvente, tal como acetato de etilo:hexanos.

En el Esquema VI, etapa B, el compuesto de fórmula (IXb) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (II) mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de yodo se disuelve en dimetilformamida y se añaden un catalizador, tal como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) y el compuesto de estaño, tal como hexametildiestaño. En una atmósfera de nitrógeno, la reacción se calienta a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente dos horas. Después, el producto se aísla y se purifica usando técnicas bien conocidas para un experto en la técnica, tales como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción anterior se diluye con agua. El producto se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto en bruto de fórmula (IXb). El compuesto en bruto de Fórmula (IXb) puede purificarse por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía sobre gel de sílice usando un eluyente, tal como acetato de etilo:hexanos.

Esquema VII



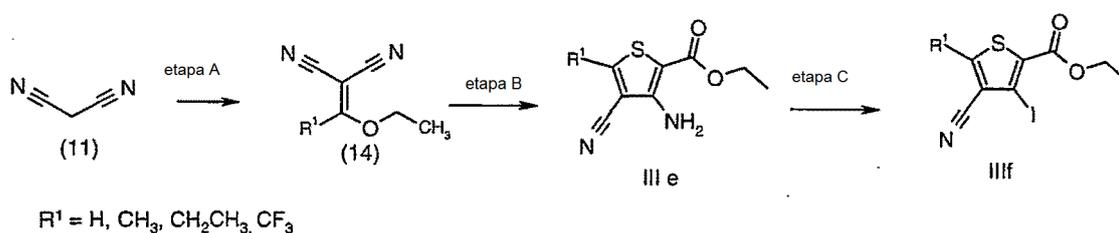
En el Esquema VII, etapa A, el compuesto de estructura (12) se prepara a partir de malononitrilo en condiciones bien conocidas en la técnica. Más específicamente, el anión de malononitrilo se forma añadiendo aproximadamente 2,1 equivalentes de hidruro sódico en una atmósfera de nitrógeno a aproximadamente -15 °C. Después de la formación del anión, se añade aproximadamente 1 equivalente de disulfuro de carbono y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 2,5 horas, se añade más cantidad de hidruro sódico y la temperatura se mantiene a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a aproximadamente -15 °C, se añadieron gota a gota aproximadamente 2 equivalentes de yodometano, la reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas y después se interrumpió con agua. El intermedio de estructura (12) deseado precipita, se recoge por filtración, se lava con agua, parcialmente secado al aire, y se lava con hexanos. El producto en bruto puede recristalizarse en un disolvente adecuado, tal como 2-propanol, se lava con 2-propanol frío y hexanos y se aísla.

En el Esquema VII, etapa B, los compuestos de estructura (IIIa) y (IIIc) se sintetizan combinando compuestos de estructura (12) y (13) respectivamente, con tioglicolato de etilo en un disolvente apropiado, tal como etanol. Se añade una base apropiada, tal como trietilamina o acetato potásico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 30 minutos a 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 45 minutos, después se enfría a 3 °C durante 20 minutos y se mantiene a aproximadamente 3 °C durante aproximadamente 20 minutos. El precipitado que se forma se aísla, se lava con un disolvente, tal como etanol y éter y se seca.

En el Esquema VII, etapa C, los compuestos de estructura (IIIa) y (IIIc) se disuelven en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo y se ponen en una atmósfera de nitrógeno. Se añade un exceso de metileno yodo y la mezcla de reacción se calienta de aproximadamente 35 °C a 45 °C. Se añade lentamente nitrito de i-amilo mediante un embudo de adición. Puede aparecer una reacción vigorosa por lo que hay que tener cuidado después de la adición del nitrito de i-amilo. Después de que se añade aproximadamente la mitad del nitrito de i-amilo, la temperatura se calienta a aproximadamente 55 °C para iniciar la reacción. Se añade el nitrito de i-amilo restante manteniendo la mezcla de reacción a aproximadamente 60 °C. Después de la adición, se agita durante aproximadamente 45 minutos de aproximadamente la temperatura ambiente a 45 °C. La mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 5 °C y se añaden hexanos. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con acetona/hexanos, éter dietílico/hexanos, y hexanos y se seca para dar los compuestos de fórmula (IIIb) y (III d).

En el Esquema VII, etapa D, el compuesto de estructura (13) se prepara a partir del compuesto de estructura (12) haciendo reaccionar el compuesto de estructura (12) con un cloruro de magnesio, tal como cloruro de ispropilmagnesio en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano y una temperatura de aproximadamente -40 °C durante aproximadamente 18 a 24 horas. La reacción se interrumpe con cloruro de amonio, se extrae con un disolvente, tal como acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, los disolventes se retiran al vacío y se purifica por cromatografía usando un eluyente, tal como hexano y acetato de etilo para proporcionar compuesto de fórmula (13).

Esquema VIII

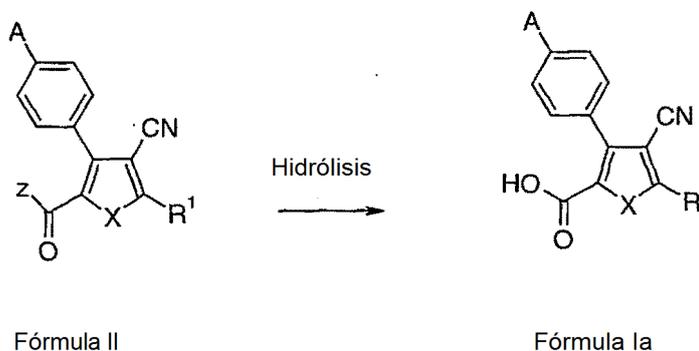


En el Esquema VIII, etapa A, el compuesto de estructura (14) se sintetiza mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se mezcla malononitrilo con los materiales de partida apropiados, tales como ortopropionato de trietilo, ortoetilato de trietilo o dietoximatooxietano en un disolvente apropiado, tal como dimetilsulfóxido anhidro. La reacción se calienta a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 1,5 horas. El producto se aísla por destilación al vacío a 10-15 torr a 135-142 °C. Puede seguirse la referencia bibliográfica, Middleton, J. Fluorine Chem., 20, 1982, pág. 397-418, para la síntesis del compuesto de estructura (14) $R^1 = CF_3$.

En el Esquema VIII, etapa B, el compuesto de estructura (IIIe) se sintetiza combinando el compuesto de estructura (14) con tioglicolato de etilo en un disolvente apropiado, tal como etanol. Se añade una base apropiada, tal como acetato potásico o trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 30 minutos a 2 horas. El producto puede aislarse añadiendo agua a la mezcla de reacción y refrigerándose a 5 °C durante aproximadamente 1 hora. El precipitado que se forma se aísla, se lava con un disolvente, tal como agua/etanol, y se seca.

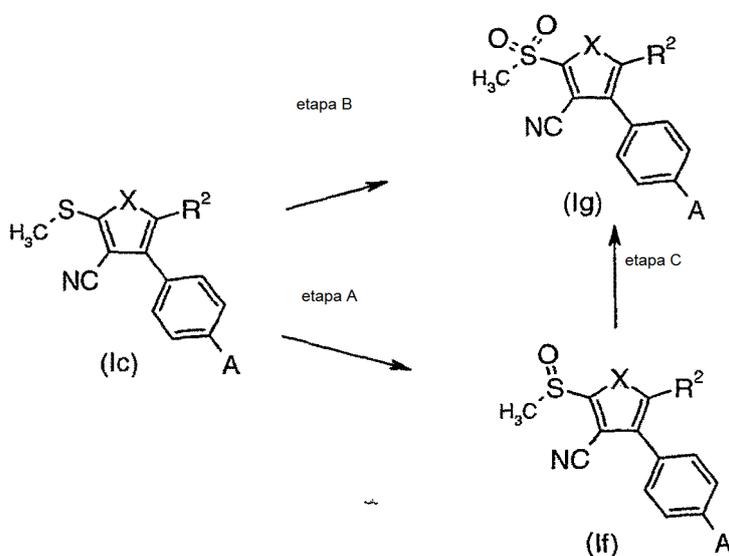
En el Esquema VIII, etapa C, el compuesto de estructura (IIIe) se disuelve en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo y se pone en una atmósfera de nitrógeno. Se añade un exceso de diyodo metano y la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente de 35 a 45 °C. Se añade lentamente nitrito de i-amilo mediante un embudo de adición. Puede aparecer una reacción vigorosa por lo que habrá que tener cuidado tras la adición del nitrito de i-amilo. Después de añadir aproximadamente la mitad del nitrito de i-amilo, la temperatura se calienta a aproximadamente 55 °C para iniciar la reacción. Se añade el nitrito de i-amilo restante manteniendo la mezcla de reacción de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C. Después de la adición, se agita durante aproximadamente 45 minutos de aproximadamente la temperatura ambiente a 45 °C. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se pasa a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno, y se concentra al vacío. El aceite puede mezclarse con 2-propanol y hexanos y se enfría a aproximadamente 5 °C. El precipitado en bruto resultante se recoge por filtración, se aclara con 2-propanol/hexano o hexano y se seca a temperatura ambiente. El compuesto de estructura (IIIf) se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema de disolvente de cloruro de metileno/hexano. El producto también puede recristalizar en un disolvente adecuado, tal como en hexanos.

Esquema IX



En el Esquema IX, el compuesto de Fórmula II se convierte en el ácido carboxílico de Fórmula Ia en condiciones bien conocidas en la técnica por tratamiento con un agente de hidrólisis adecuado, tal como una base adecuada o una enzima. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (II) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado o una mezcla de disolvente, tal como THF, metanol, etanol, y similares. La mezcla se trata con agua y un ligero exceso de una base adecuada, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares, y se agita durante aproximadamente 1 a 18 horas a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C. Después, el compuesto de Fórmula (Ia) se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como técnicas de extracción y recristalización. Por ejemplo, la mezcla de reacción se acidifica con un ácido adecuado, tal como HCl 1 N y después el compuesto de Fórmula (Ia) se extrae de las mezclas con un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno. Después, los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al vacío. Después, el residuo puede purificarse por recristalización en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo para proporcionar el compuesto purificado de Fórmula (Ia). Si se forma un precipitado cuando se añade el ácido, el sólido se recoge por filtración para proporcionar el compuesto purificado de Fórmula (Ia).

Esquema X

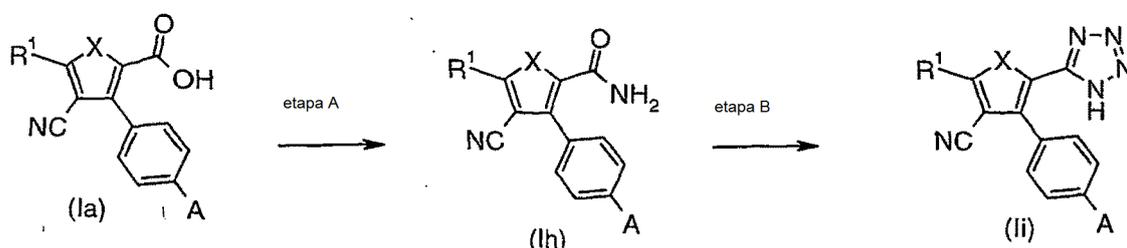


En el Esquema X, etapa A, el compuesto de fórmula (If) puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula (Ic) por procedimientos de oxidación conocidos en la técnica. Más específicamente, por ejemplo el compuesto de fórmula (Ic) se disuelve en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno y se enfría a aproximadamente 0 °C. Se añade un agente de oxidación, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico de aproximadamente 1,0 equivalente, y la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días o hasta que se completa la reacción. Después, el producto se aísla y se purifica usando técnicas bien conocidas para un experto en la técnica, tales como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la reacción anterior se diluye con un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, se lava con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto de fórmula (If).

En el Esquema X, etapa B, el compuesto de fórmula (Ig) puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula (Ic) mediante los procedimientos que se han descrito para la etapa A del Esquema X, con la excepción de que se usan aproximadamente 3,0 equivalentes del agente de oxidación, tal como ácido m-cloroperbenzoico.

En el Esquema X, etapa C el compuesto de fórmula (Ig) puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula (If) mediante los procedimientos que se han descrito para la etapa A del Esquema X, con la excepción de que se usan aproximadamente 1,5 equivalentes del agente de oxidación, tal como ácido m-cloroperbenzoico.

Esquema XI

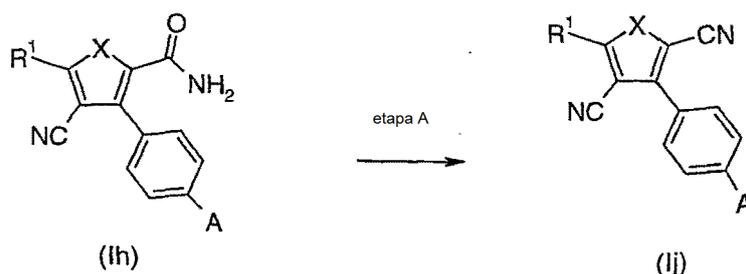


En el Esquema XI, etapa A, el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (Ia) se convierte en la amida primaria del compuesto de fórmula (Ih) en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (Ia) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno o THF y se trata con aproximadamente 1,1 a 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 25 °C seguido de la adición de una cantidad catalítica de DMF con agitación. La mezcla de reacción se deja en agitación durante aproximadamente 1 a 8 horas y después se concentra al vacío reducido. Después, el residuo se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno o THF y se trata con un ligero exceso de un hidróxido de amoníaco o una solución de amoníaco/metanol a temperatura ambiente con agitación. Puede formarse un precipitado. La mezcla de reacción se deja en agitación durante aproximadamente 1 a 4 horas, después se concentra al vacío y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía sobre gel de

silice con un eluyente adecuado, tal como metanol/diclorometano para proporcionar la amida primaria purificada del compuesto de fórmula (Ih).

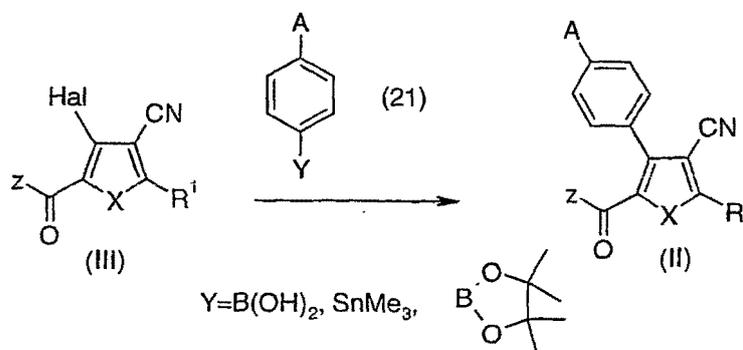
En el Esquema XI, etapa B, la amida primaria del compuesto de fórmula (Ih) se convierte en el tetrazol del compuesto de fórmula (Ii) en condiciones convencionales. Por ejemplo, se combinan aproximadamente de 1 a 2 equivalentes de tetracloruro de silicio y aproximadamente de 3 a 12 equivalentes de azida sódica en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetonitrilo y se agitan a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos. A la mezcla en agitación se le añade aproximadamente 1 equivalente de la amida primaria del compuesto de fórmula (Ih) y la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 8 a 24 horas. La reacción se concentra al vacío y se purifica, tal como por cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como metanol/ácido acético /diclorometano para proporcionar el compuesto purificado de fórmula (Ii).

Esquema XII

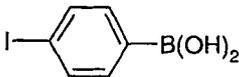
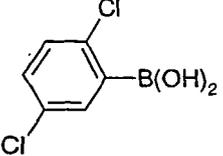
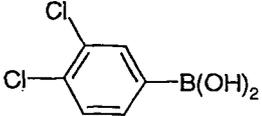
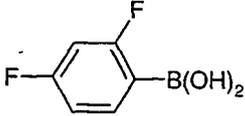
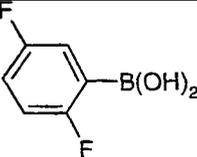
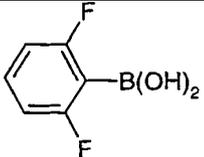
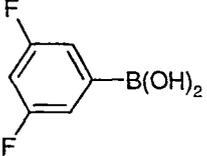
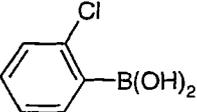
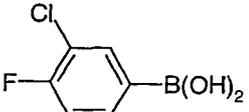
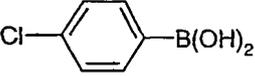
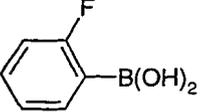
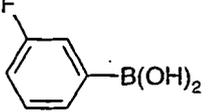
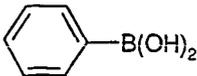
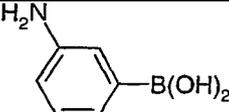
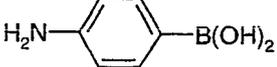
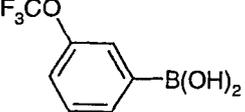
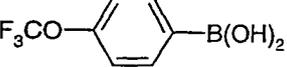
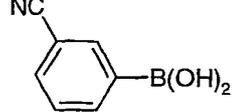
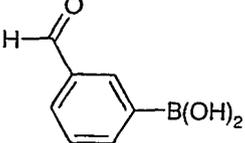
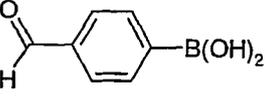
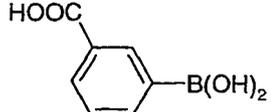
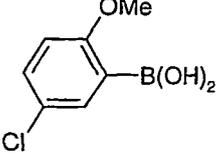
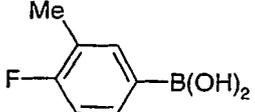
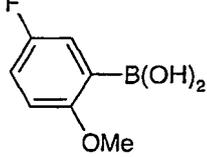
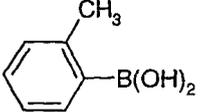
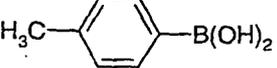
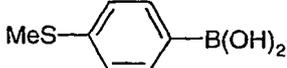
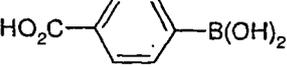
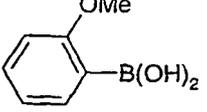
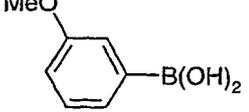
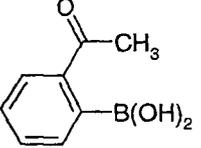
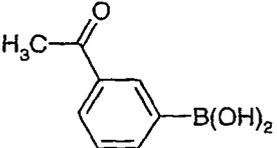
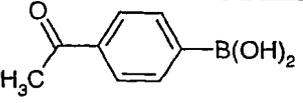


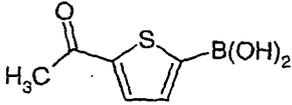
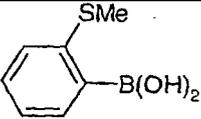
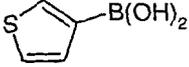
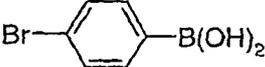
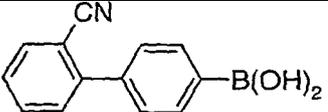
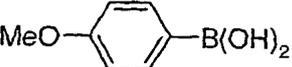
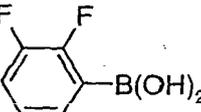
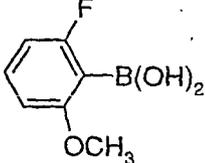
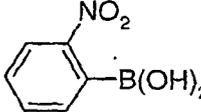
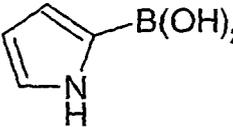
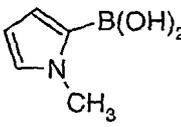
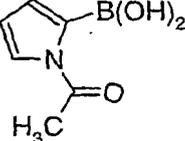
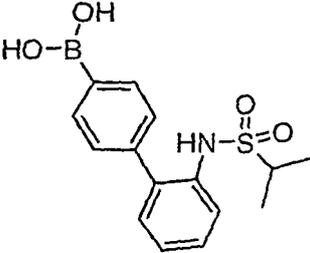
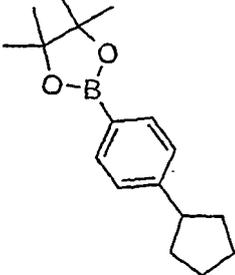
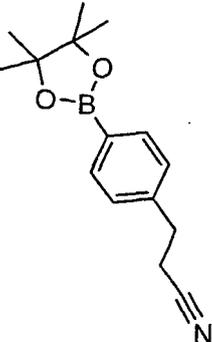
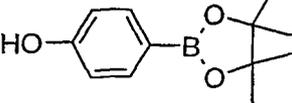
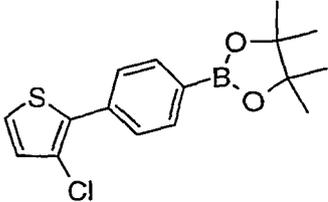
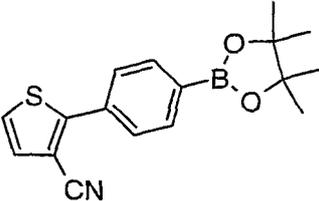
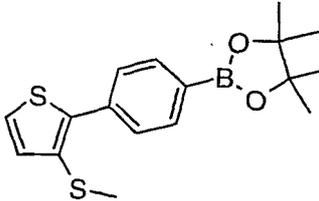
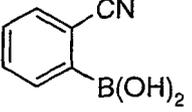
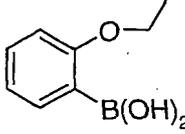
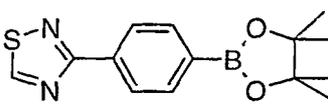
En el Esquema XIII, etapa A, la amida primaria del compuesto de fórmula (Ih) se convierte en el compuesto de diciano de fórmula (Ij) en condiciones convencionales. Por ejemplo, la amida se disuelve en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo y se añaden paraformaldehído y ácido fórmico. La mezcla de reacción se calienta durante aproximadamente 6 horas. La reacción se concentra al vacío y se purifica, tal como por cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto de diciano purificado de fórmula (Ij).

Esquema XIII



En el Esquema XIII, el compuesto de estructura (III), en la que Hal es yodo o bromo, se acopla a un ácido fenil borónico adecuado de estructura (21) o un éster fenil borónico de estructura (21) o un fenil trimetilestanil adecuado de estructura (21), en condiciones de reacción de acoplamiento de tipo Suzuki o de tipo Stille bien conocidas por un experto en la técnica para proporcionar el compuesto de fórmula (II). Véase, Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147-168 (1999), y Miyaura y Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457-2483 (1995) para ejemplos de técnicas de acoplamiento cruzado y para procedimientos de preparación de materiales de partida y reactivos adecuados. Se entenderá por un experto en la técnica, que en general, puede usarse un éster fenil borónico en lugar del ácido fenil borónico de estructura (21) en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio descritas en el presente documento. Los ejemplos de ácidos fenil borónicos de estructura (21) y éster fenil borónico de estructura (21) incluyen los que se indican a continuación:

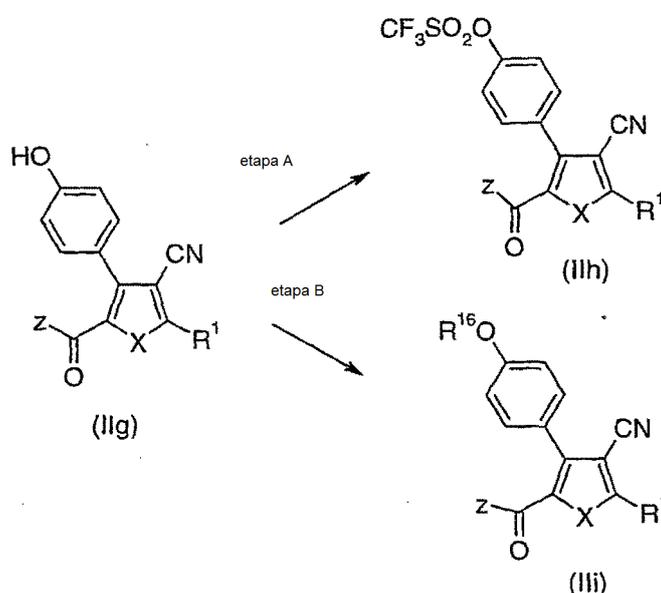
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

y similares. Más específicamente, el compuesto de estructura (III) se combina con aproximadamente 1,1 a 1,5 equivalentes del ácido fenil borónico adecuado de estructura (21) o el éster fenil borónico adecuado de estructura (21) en un disolvente orgánico adecuado. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen 1,4-dioxano, dimetoxietano, benceno, tolueno, acetona, etanol, y similares. A la mezcla de reacción se le añaden con agitación aproximadamente de 0,01 a 0,10 equivalentes de un catalizador adecuado, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio o

[1,1-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloro-paladio (II) o negro de paladio y aproximadamente de 1,7 a 5 equivalentes de una base adecuada. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen Na_2CO_3 2 M, NaHCO_3 , Cs_2CO_3 , Ti_2CO_3 , K_3PO_4 , CsF , trietilamina, K_2CO_3 , y similares. La reacción se calienta de aproximadamente 60 °C a 100 °C durante aproximadamente 1 a 18 horas, después se enfría a temperatura ambiente, con interrupción opcionalmente con agua. Si se forman sólidos puede ser necesaria una filtración a través de Celite®. Las fases se separan. Después, el producto se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como extracción y cromatografía. Por ejemplo, la fase acuosa se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano o acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinan, se lavan con un ácido opcional, agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto en bruto de Fórmula (II). Después, este material en bruto, compuesto de Fórmula (II), puede purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexano. Opcionalmente, los extractos orgánicos pueden concentrarse en primer lugar al vacío y después el aceite en bruto se extrae con un disolvente adecuado, tal como heptano. El sobrenadante se decanta y el aceite recuperado se mezcla con gel de sílice durante aproximadamente 3 minutos. La mezcla se filtra y se concentra el filtrado al vacío para obtener un sólido. El sólido puede triturarse con un disolvente adecuado, tal como pentano y los sólidos se recogen por filtración para proporcionar el compuesto en bruto de Fórmula (II). El compuesto en bruto de Fórmula (II) puede purificarse disolviendo el sólido en una mezcla de pentano y ciclohexano, con calentamiento a aproximadamente 44 °C, añadiendo gel de sílice y con agitación durante aproximadamente 3 minutos. La solución se filtra y el filtrado se concentra al vacío a aproximadamente 1/3 del volumen para formar una suspensión. Las partículas se recogen, las partículas se lavan con un disolvente adecuado, tal como pentano y se secan para proporcionar el compuesto de Fórmula (II). Otro opción para el aislamiento del producto es diluir el producto en bruto con agua y calentar la solución a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 15 minutos. El producto acuoso se decanta y se diluye de nuevo con agua, y la solución se calienta a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 15 minutos y se filtra. Los sólidos se aíslan, se disuelven en un disolvente adecuado, tal como etanol/agua y calientan a aproximadamente 80 °C. Esta solución se enfría lentamente durante 12 horas a 0 °C con agitación lenta. El precipitado se filtra a través de un filtro, tal como un vidrio sinterizado y se seca al vacío y/o al aire para proporcionar el compuesto de Fórmula (II).

Esquema XIV



En el Esquema XIV, etapa A, el compuesto de fórmula (IIg) se disuelve en un disolvente adecuado, tal como diclorometano en una atmósfera de nitrógeno y se añade una base adecuada, tal como piridina o hidruro sódico y la mezcla de reacción se enfría de aproximadamente -4 °C a -70 °C. Se añade anhídrido trifluorometanosulfónico durante un periodo de aproximadamente 6 minutos. La mezcla de reacción se deja en agitación durante aproximadamente 1 hora. Pueden necesitarse una base y un anhídrido adicionales con el fin de completar la reacción. Se añade etanol. Después de aproximadamente 2 a 3 horas, la reacción se interrumpe con agua. Después, el producto se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como extracción y cromatografía. Por ejemplo, la fase acuosa se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano, los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto en bruto de fórmula (IIh). El polvo se tritura con un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo y hexano, se filtra y se seca para dar el compuesto de fórmula (IIh).

En el Esquema XIV, etapa B, el compuesto de fórmula (IIi) puede prepararse usando procedimientos bien conocidos

en la técnica. Por ejemplo, Larock "Comprehensive Organic Transformations 2nd edition" págs. 896-897, 1999 analizan específicamente la formación de fenil éteres a partir de fenoles del compuesto de fórmula (IIg). Más específicamente, el fenol se disuelve en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o cloruro de metileno. Se añaden aproximadamente de 1,1 a 1,5 equiv. de una base adecuada, tal como carbonato potásico, hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidruro sódico. Después, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos a 1 hora y después se trata con aproximadamente 1,5 equivalentes del agente de alquilación adecuado, tal como R¹⁶-Hal (R¹⁶ definido en el presente documento y Hal = Br, Cl, I) y la reacción se calienta a aproximadamente la temperatura de reflujo o se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 24 horas. Ejemplos de agentes de alquilación adecuados son yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de isopropilo, bromuro de etilo, bromuro de propilo, bromuro de butilo, cloruro de butilo, bromuro de terc-butilo, bromuro de ciclopropilo, bromuro de ciclohexilo, bromoacetnitrilo, 3-bromopropionitrilo, 4-bromobutironitrilo, bromuro de 2-cianobencilo, bromuro de 3-cianobencilo, bromuro de 4-cianobencilo, bromuro de 2-fluorobencilo, bromuro de 3-fluorobencilo, bromuro de 4-fluorobencilo, y similares. Después, el producto se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como interrupción de la mezcla de reacción con agua y extracción con un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, cloruro sódico saturado, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra al vacío para dar los compuestos de fórmula (IIi).

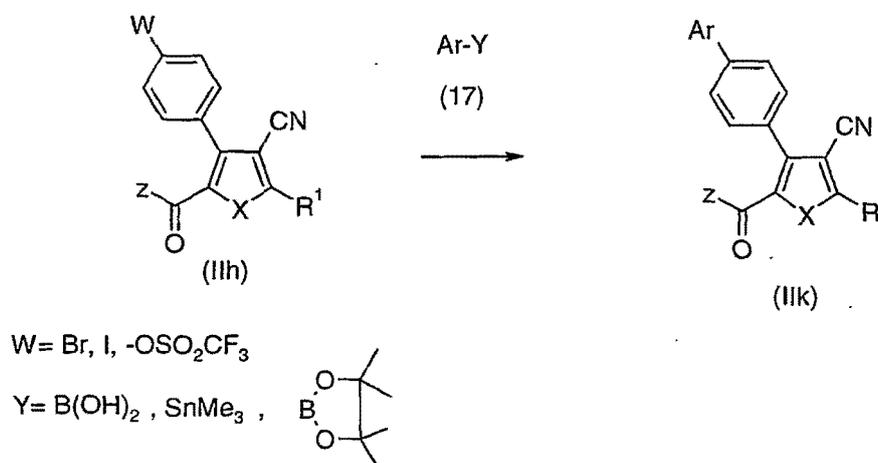
Como alternativa, el fenol se disuelve en un disolvente adecuado, tal como tolueno y se enfría a aproximadamente 0 °C. El alcohol apropiado, R¹⁶-OH, se añade junto con la trifenilfosfina y aproximadamente de 1,5 a 2 equivalentes de DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo). Después, el producto se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como dejando que la reacción se caliente lentamente a temperatura ambiente, retirando el disolvente al vacío, y se purifica por cromatografía para dar el compuesto de fórmula (IIi).

Como alternativa, el fenol se disuelve en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo y se trata con aproximadamente 5 equivalentes de fluoruro potásico sobre alúmina, una cantidad catalítica de éter corona, tal como 18-corona-6, y un derivado de arilo sustituido con flúor adecuado, tal como 2-fluorobenzonitrilo, 3-fluorobenzonitrilo, 4-fluorobenzonitrilo, 1-fluoro-2-nitrobenceno, 1-fluoro-3-nitrobenceno, 1-fluoro-4-nitrobenceno, y similares. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 12 a 24 horas. Después, el producto se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como dejando que la reacción se enfríe a temperatura ambiente, reparto de la mezcla de reacción entre un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo o éter y agua, y separando la fase acuosa y los sedimentos de alúmina. La fase orgánica se lava con cloruro sódico saturado, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para dar el compuesto en bruto de fórmula (IIi). El material en bruto se purifica por cromatografía para dar el compuesto de fórmula (IIi).

Como alternativa, el fenol se disuelve en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno y se añaden opcionalmente tamices moleculares junto con un ácido aril borónico adecuado, tal como los desvelados en el presente documento, un ejemplo es ácido 4-fluorofenilborónico y aproximadamente 2 equivalentes de acetato de cobre (II). La mezcla de reacción se agita de aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas. Después, el producto se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como la mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas por ejemplo, se concentra al vacío y se purifica por cromatografía para dar el compuesto de fórmula (IIi).

El grupo éster puede transformarse en el grupo de ácido carboxílico que se ha descrito previamente en el Esquema IX.

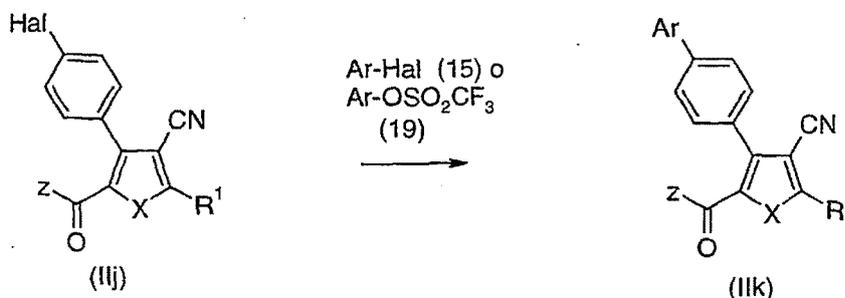
Esquema XV



En el Esquema XV, el compuesto de Fórmula (IIh) se acopla a un ácido aril borónico adecuado de estructura (17) o

un éster borato de arilo adecuado de estructura (17), o un trimetil estanil adecuado de estructura (17) en el que Ar representa un grupo arilo adecuado, de manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el Esquema XIII para proporcionar el compuesto de Fórmula (IIk).

Esquema XVI

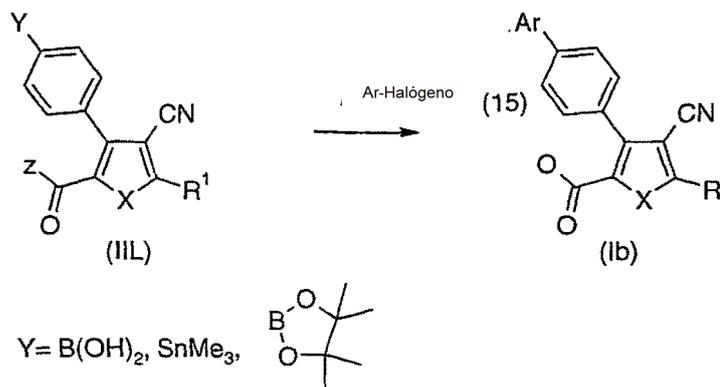


5

En el Esquema XVI, el compuesto de Fórmula (IIj) se acopla a un haluro o triflato de arilo de estructura (19), en el que Ar representa un grupo arilo adecuado, en condiciones de acoplamiento de reacción de tipo Suzuki bien conocidas por un experto en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula (IIk). Estas condiciones de acoplamiento de reacción de tipo Suzuki son bien conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, véase, Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576,147-168 (1999), Miyaura and Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457-2483 (1995), Ishiyama, T, y col., J. Org. Chem., 60, 7508 (1995), e Ishiyama, T, y col., Tetrahedron Lett., 38, 3447 (1997). Más específicamente, se combinan aproximadamente 1,1 equivalentes del haluro de arilo adecuado (15) o el triflato de arilo adecuado (19) con aproximadamente 1,2 equivalentes de bis(pinacolato)diboro, aproximadamente 0,03 equivalentes de un catalizador adecuado, tal como PdCl₂(dppf) en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF, dioxano, o DMSO, y la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1 a 4 horas con agitación. Después, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade aproximadamente un equivalente del compuesto de Fórmula (IIj) con 0,3 equivalentes más de PdCl₂(dppf) y aproximadamente 5 equivalentes de una base adecuada, tal como carbonato sódico 2 M, acetato potásico o K₃PO₄. Después, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1 a 18 horas, se enfría a temperatura ambiente y se inactiva con agua. Después, el compuesto de Fórmula (IIk) se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como las que se han descrito en el Esquema XIII anterior.

20

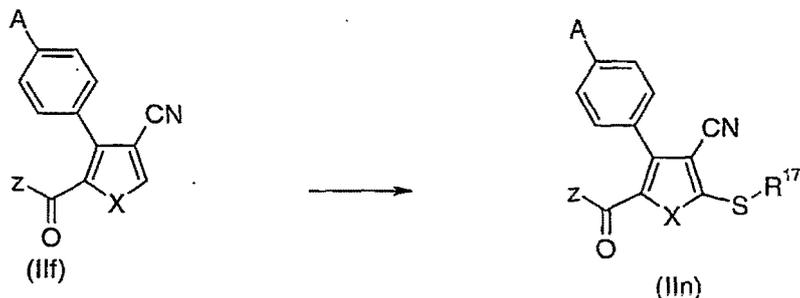
Esquema XVII



25

En el Esquema XVII, el compuesto de Fórmula (III) se acopla a un haluro de arilo adecuado de estructura (15) en el que Ar representa un grupo arilo adecuado, de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el Esquema (XIII) para proporcionar el compuesto de Fórmula (Ib).

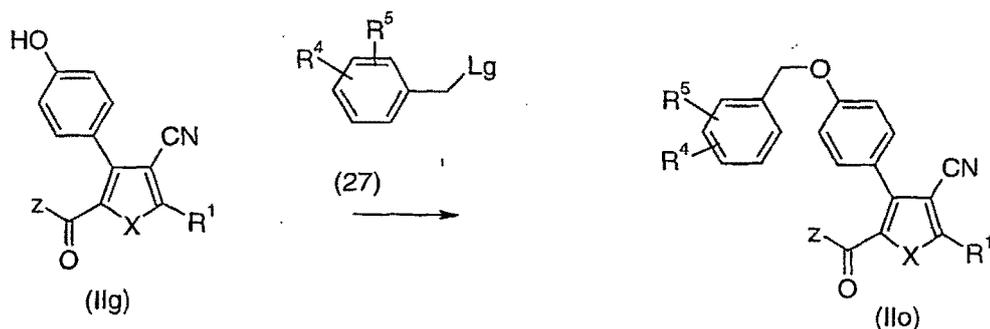
Esquema XVIII



R¹⁷ representa -alquilo (C1-4)

En el Esquema XVIII, el compuesto de Fórmula (If) se convierte en el compuesto de Fórmula (In) en condiciones convencionales. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (If) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se enfría a aproximadamente -78 °C. Se añaden aproximadamente 1,1 equivalentes de bis(trimetilsilil)amida de litio y la solución se deja en agitación durante aproximadamente 0,5 a 1 hora. Después, a la mezcla de reacción se le añaden aproximadamente 1,2 equivalentes de un disulfuro de alquilo (C1-4) adecuado que se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 2 a 6 horas antes de la inactivación con agua. Después, el compuesto de fórmula (In) se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como extracción y cromatografía.

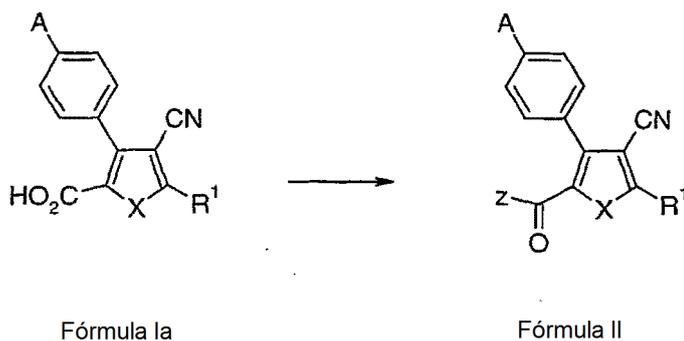
Esquema XIX



Lg representa un grupo saliente adecuado

En el Esquema XIX, el compuesto de Fórmula (Ilg) se convierte en el compuesto de Fórmula (Ilo) en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (Ilg) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetona y se trata con aproximadamente 1,2 equivalentes de un compuesto de estructura (27) en el que Lg representa un grupo saliente adecuado, tal como Br y aproximadamente 1,5 equivalentes de una base adecuada, tal como carbonato potásico. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a 24 horas. Después, el producto se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado para proporcionar el compuesto purificado de fórmula (Ilo).

Esquema XX

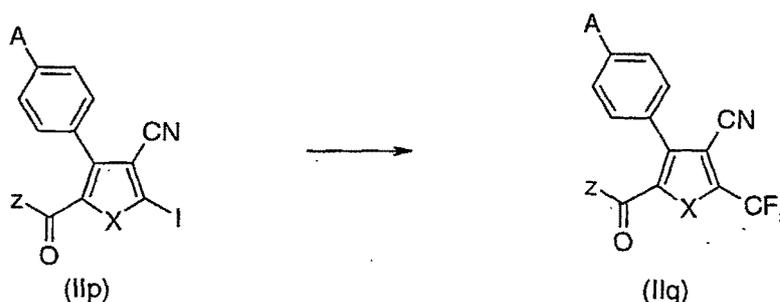


Fórmula Ia

Fórmula II

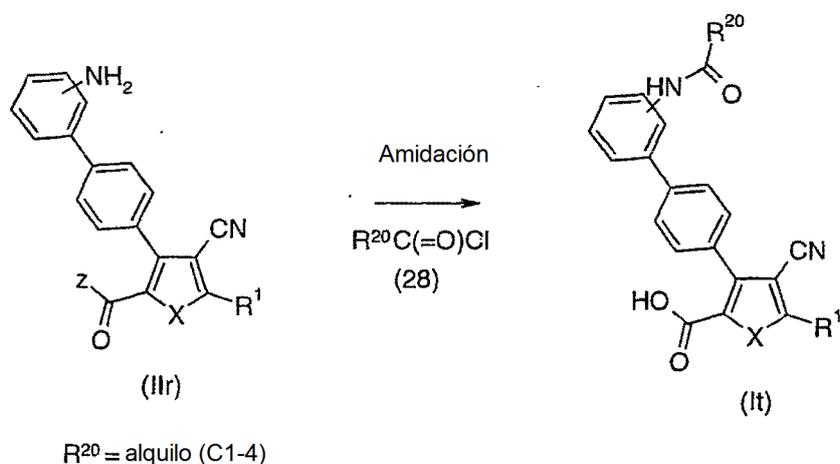
- En el Esquema XX, el compuesto de Fórmula (Ia) se convierte fácilmente en el compuesto de Fórmula (II) en condiciones de esterificación o amidación bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Theodora Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, páginas 154-184 y páginas 249-265, (1981). Más específicamente, por ejemplo, el compuesto de Fórmula (Ia) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado y se trata con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, n-butil alcohol, isobutil alcohol, t-butil alcohol, pentil alcohol, isopentil alcohol, hexil alcohol, 3-metilpentil alcohol, 2-etilbutil alcohol, y similares. La reacción se calienta de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 16 horas. Después, el producto se aísla y se purifica usando técnicas bien conocidas para un experto en la técnica, tales como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la reacción anterior se enfría, se diluye con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se lava con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto de Fórmula (II). Este material puede purificarse adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo/hexano.
- Como alternativa, el compuesto de Fórmula (Ia) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado y se trata con un exceso de cloruro de tionilo. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados son alcohol metílico anhidro, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, butil alcohol, isobutil alcohol, t-butil alcohol, pentil alcohol, isopentil alcohol, hexil alcohol, 3-metilpentil alcohol, 2-etilbutil alcohol, y similares. La solución se agita a reflujo durante aproximadamente 1 a 3 horas, y a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a 16 horas. Después, la mezcla se concentra al vacío, y el residuo se purifica de manera análoga a los procedimientos que se han descrito anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (II).

Esquema XXI



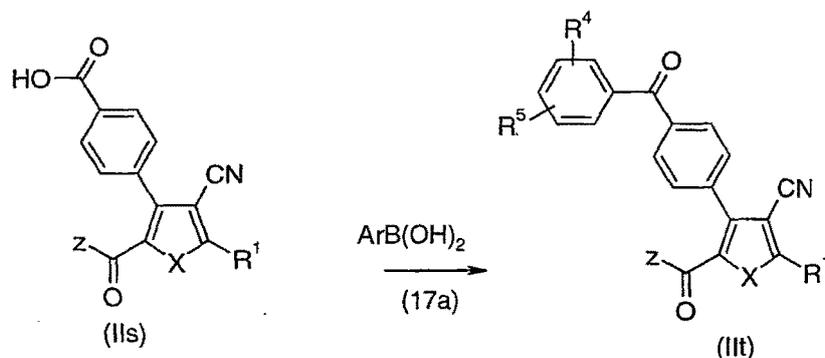
- En el Esquema XXI, el compuesto de Fórmula (IIp) se convierte en el compuesto de Fórmula (IIq) en condiciones convencionales en las que un grupo trifluorometilo reemplaza la funcionalidad yodo. Por ejemplo, véase Chen y Wu, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1989, página 705 para técnicas sintéticas generales. Más específicamente, el compuesto de Fórmula (IIp) se combina con una cantidad catalítica de yoduro de cobre o bromuro de cobre, tal como aproximadamente 0,2 equivalentes de bromuro de cobre, y aproximadamente 2 equivalentes de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF o DMSO. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas y el compuesto resultante de Fórmula (IIq) se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el material en bruto. Después, este material puede purificarse por cromatografía radial sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto purificado de Fórmula (IIq).

Esquema XXII



En el Esquema XXII, el compuesto de Fórmula (IIr) se amida en condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula It. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (IIr) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se trata con aproximadamente 3 equivalentes de una base adecuada tal como trietilamina, y aproximadamente de 1,1 a 1,4 equivalentes del cloruro de ácido de estructura (28), tal como cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de isobutirilo, y similares. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 a 8 horas. Después, el compuesto resultante de Fórmula (It) se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como extracción y cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al vacío. Después, el residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de Fórmula (It).

Esquema XXIII

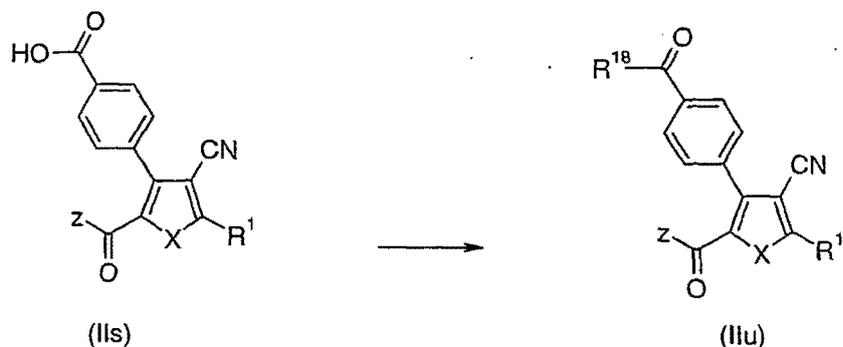


En el Esquema XXIII el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IIIs) se convierte en la cetona del compuesto de fórmula (IIt) en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IIIs) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se trata con aproximadamente 1,1 a 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo. A esta solución se le añade una cantidad catalítica de DMF y la reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar el cloruro de ácido correspondiente. Después, este cloruro de ácido se disuelve en THF y se añade a una mezcla en agitación de aproximadamente 1,2 equivalentes del ácido borónico adecuado (17a), una cantidad catalítica de un catalizador de paladio adecuado, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0), y una base adecuada tal como carbonato de cesio en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno. Después, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 12 a 24 horas, se enfrió y se vertió en agua.

Después, la cetona resultante del compuesto de fórmula (IIt) se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como extracción y cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al vacío. Después, el residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de

etilo:hexanos para proporcionar el compuesto de fórmula (Ilt).

Esquema XXIV



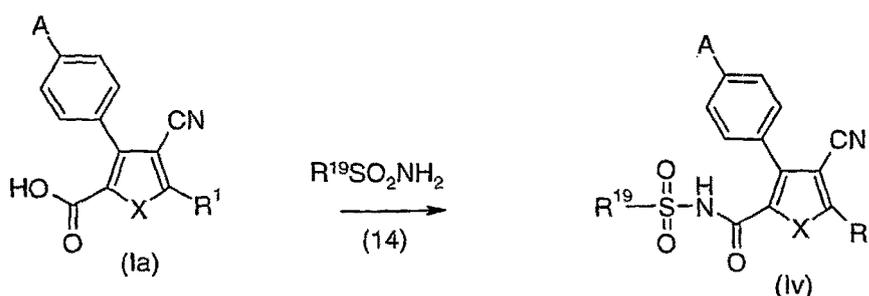
R¹⁸ representa alquilo (C1-4)

5 En el Esquema XXIV, el compuesto de fórmula (Ils) se convierte en la cetona del compuesto de fórmula (Ilu) en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (Ils) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se trata con aproximadamente 1,1 a 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo. A esta solución se le añade una cantidad catalítica de DMF y la reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar el cloruro de ácido correspondiente. Después, este cloruro de ácido se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF y se añade a aproximadamente 0,14 equivalentes de cianuro de cobre, aproximadamente 0,14 equivalentes de bromuro de litio, y aproximadamente 1,4 equivalentes de un reactivo de cinc de fórmula R¹⁸ZnBr en THF a aproximadamente -30 °C con agitación. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante aproximadamente 4 horas, y se vierte en agua.

15 Después, la cetona resultante del compuesto de fórmula (Ilu) se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como extracción y cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al vacío. Después, el residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo:hexanos para proporcionar la amida del compuesto de fórmula (Ilu).

20

Esquema XXV



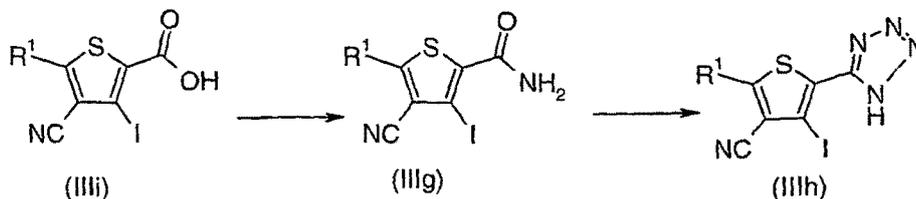
R¹⁹ representa alquilo (C1-4)

25 En el Esquema XXV, el compuesto de fórmula (Ia) se convierte en la sulfonamida del compuesto de fórmula (Iv) en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (Ia) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano seguido de la adición de aproximadamente 1,1 equivalentes de una base adecuada tal como N,N-dimetilaminopiridina y aproximadamente 1,2 equivalentes de EDCI. A esta mezcla en agitación se le añaden a temperatura ambiente aproximadamente 1,1 equivalentes de la sulfonamida de estructura (14), R¹⁹SO₂NH₂, y la mezcla de reacción se deja en agitación durante aproximadamente 3 a 18 horas. Después, la sulfonamida resultante del compuesto de fórmula (Iv) se aísla y se purifica por un experto en la técnica usando técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en HCl 1 N y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al vacío. Después, el residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como

30

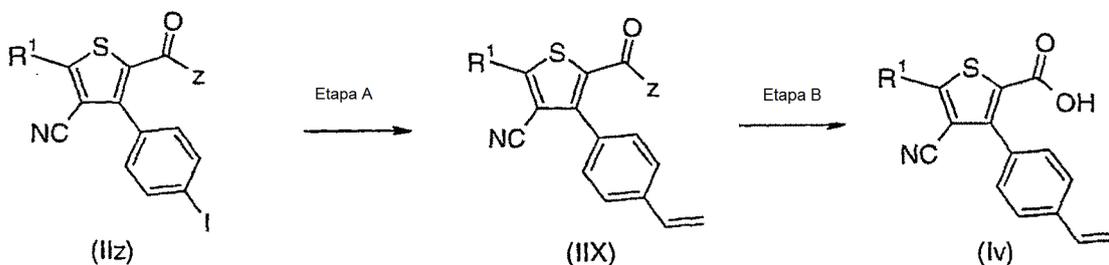
diclorometano:metanol para proporcionar la sulfonamida purificada del compuesto de fórmula (Iv).

Esquema XXVI



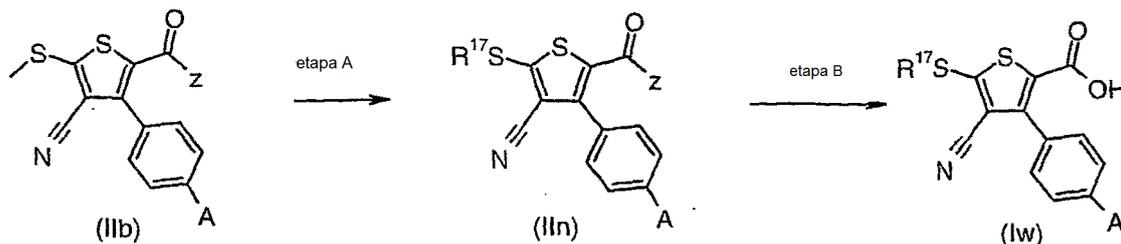
5 En el Esquema XXVI, los compuestos de fórmula (IIIh) pueden prepararse mediante los procedimientos que se han descrito previamente en el Esquema XI.

Esquema XXVII



10 En el Esquema XXVII, etapa A, el compuesto de fórmula (IIx) puede prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IIz) se disuelve en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano y el catalizador apropiado se añade en aproximadamente una proporción al 1% del material de partida. Se añade aproximadamente un equivalente del reactivo de acoplamiento apropiado, tal como tributil vinil estannano junto con una base apropiada, tal como cloruro de litio. La reacción se deja reaccionar durante una noche y después se aísla y se purifica por un experto en la técnica usando técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra a sequedad, se lava con hexano para retirar el exceso de estannano, se añade agua y se filtra el precipitado para proporcionar el compuesto de fórmula (IIx). El éster del compuesto de fórmula (IIx) se hidroliza por los procedimientos del Esquema IX para dar el compuesto de fórmula (Iv).

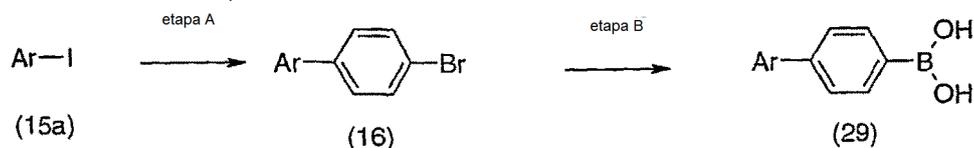
Esquema XXVIII



R¹⁷ = alquilo (C1-4)

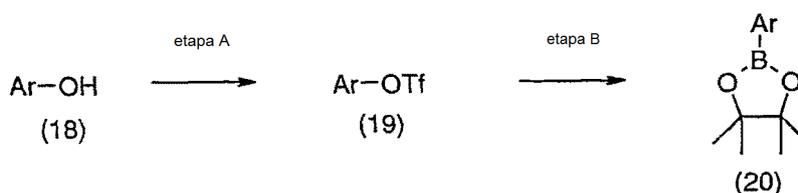
20 En el Esquema XXVIII, etapa A, el compuesto de fórmula (IIn) puede prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IIb) se disuelve en un disolvente apropiado, tal como tolueno y se añade la base apropiada, tal como terc-butóxido sódico en aproximadamente 1 a 1,5 equivalentes, se añade un catalizador apropiado en una cantidad catalítica, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) junto con un ligando apropiado, tal como (R)-(+)-2,2'-bis(difenil-fosfina)-1,1'-binaftilo. El agente de alquilación adecuado, por ejemplo, etanotiol, propanotiol, isopropiltio se añade en aproximadamente 2 equivalentes. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 90 °C en una atmósfera de nitrógeno, se filtra sobre celite, y el disolvente se retira al vacío. Este material puede purificarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema de disolvente, tal como hexano y acetato de etilo para dar el compuesto final de fórmula (IIn). El éster del compuesto de fórmula (IIn) se hidroliza mediante los procedimientos del Esquema IX para dar el compuesto de fórmula (Iw).

Esquema XXIX



En el Esquema XXIX, etapa A, el compuesto de estructura (16) puede prepararse mediante los procedimientos que se han descrito previamente en el Esquema (XII). En el Esquema XXIX, etapa B, el compuesto de estructura (16) se disuelve en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano anhidro y se enfría a aproximadamente $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añade mediante una cánula una solución de n-butil litio aproximadamente 1,6 M mientras que se mantiene la temperatura a aproximadamente $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$. Al anión se le añade un borato de trialquilo adecuado, tal como borato de trimetilo y la temperatura de reacción se regresa a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente dos horas. El éster borato se hidroliza con un ácido, tal como ácido clorhídrico. Después, el producto se aísla y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, tales como extracción y cromatografía. Por ejemplo, la fase acuosa se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano, los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto en bruto de estructura (29). El ácido borónico en bruto se disuelve en una base apropiada, tal como hidróxido sódico acuoso y se lava con éter etílico. La solución acuosa se enfría a aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se acidifica con un ácido, tal como ácido clorhídrico. El producto en bruto de fórmula (29) se extrae con un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano, los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto de estructura (29). Por ejemplo, puede sintetizarse ácido 2'-carbonitrilo-bifenil-borónico usando los materiales de partida 2-yodobenzonitrilo y ácido 4-bromofenilborónico.

Esquema XXX



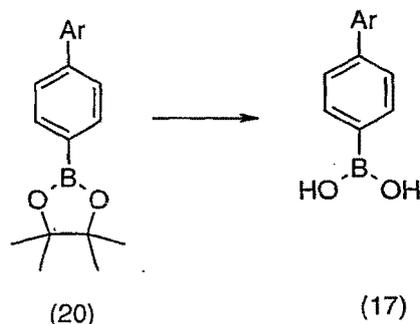
En el Esquema XXX, etapa A, el fenol de estructura (18) se disuelve en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano y se enfría de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añade una base, tal como piridina o hidruro sódico y se deja que se forme el anión durante aproximadamente una hora. El grupo triflato se añade por el reactivo de anhídrido trifluorometanosulfónico o dependiendo de otros sustituyentes del compuesto de estructura (18), puede considerarse N-feniltrifluorometanosulfonimida. La reacción se deja continuar a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 minutos durante una noche. La reacción puede interrumpirse con ácido clorhídrico 1 N o se evapora a sequedad. El material en bruto se aísla extrayendo la fase acuosa con un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno o éter dietílico. La fase orgánica se lava con agua, bicarbonato sódico saturado, cloruro sódico saturado opcional, se seca sobre sulfato sódico o sulfato de magnesio. El material en bruto puede usarse sin purificación o puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice usando un eluyente, tal como acetato de etilo/hexano para dar el compuesto de estructura (19).

En el Esquema XXX, Etapa B, los compuestos de estructura (20) se preparan básicamente igual que en el Esquema XXIX usando el 4-ciclopentilfenil éster del ácido trifluorometanosulfónico en lugar del compuesto de yodo y extracción con cloruro de metileno.

Puede usarse un procedimiento alternativo si los sustituyentes del anillo aromático no son apropiados para las condiciones que se han descrito en el Esquema (XXX), etapa (A) que incluirá el uso del catalizador de paladio PdCl_2 (dppf) y la base de acetato potásico, y el disolvente de dimetilformamida.

Por ejemplo, puede sintetizarse 2-(4-ciclopentil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborlano mediante este procedimiento usando los materiales de partida 4-ciclopentil fenol y anhídrido trifluorometanosulfónico y la base piridina. Además, puede prepararse 3-[4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborlano-2-il)-fenil-propionitrilo a partir de 3-(4-hidroxifenil)-propionitrilo.

Esquema XXXI



En el Esquema XXXI, el compuesto de estructura (20) se oxida usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de estructura (20) se disuelve en un disolvente apropiado, tal como acetona y un agente de oxidación, tal como peryodato sódico. También se añade una solución de acetato amónico. La reacción también se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente veinte horas. Después, el producto se aísla y se purifica mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como la mezcla de reacción que se filtra, se concentra al vacío, se extrae la fase acuosa con un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto en bruto de estructura (17). Al compuesto en bruto de estructura (17), se le pueden añadir hexanos y terc-butil metil éter al producto en bruto hasta que se forme un sólido. El sólido puede aislarse por filtración para dar los compuestos en bruto de estructura (17).

Los ejemplos expuestos en el presente documento representan síntesis típicas de los compuestos de la presente invención. Los siguientes ejemplos se han marcado como se indica a continuación con fines de fácil referencia: "Ejemplo E-1" se refiere, por ejemplo, a compuestos en los que R^2 representa un grupo éster; "Ejemplo A-1" se refiere, por ejemplo, a compuestos en los que R^2 es un grupo ácido carboxílico; "Ejemplo AM-1" se refiere, por ejemplo, a compuestos en los que R^2 es un grupo amida; "Ejemplo CN-1" se refiere, por ejemplo, a compuestos en los que R^2 es un grupo ciano; "Ejemplo S-1" se refiere, por ejemplo, a compuestos en los que R^2 es un grupo sulfonamida; y "Ejemplo T-1" se refiere, por ejemplo, a compuestos en los que R^2 es un grupo triazol o tetrazol. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

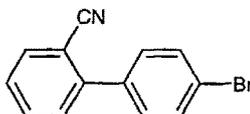
Como se usa en el presente documento, los términos enumerados en la siguiente tabla tienen los significados correspondientes que se indican:

Término	Significado
Ej.	Ejemplo
EM (AIF)	Espectrometría de masas por análisis de inyección de flujo
EM (FD)	Espectrometría de masas de distorsión de campo
EM (IS)	Espectrometría de masas por pulverización de iones
EM (FAB)	Espectrometría de masas con bombardeo atómico rápido
EM (EN)	Espectrometría de masas por nebulización de electrones
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
RMN ^1H	Espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón
equiv.	equivalentes
g	gramos
mg	miligramos
l	litros
ml	mililitros
μl	microlitros
mol	moles
mmol	milimoles
psi	libras por pulgada al cuadrado
p.f.	punto de fusión
CDB	calorimetría diferencial de barrido
J/g	julios por gramo
min	minutos
h	horas
$^{\circ}\text{C}$	grados Celsius
TLC	cromatografía de capa fina
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
Fr	Factor de retención

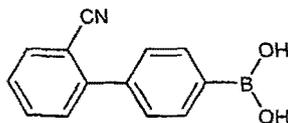
Tr	Tiempo de retención
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano
ac.	acuoso
Celite®	agente de filtración de tierra de diatomeas
HMPA	hexametilfosforamida
TA	temperatura ambiente
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	metilsulfóxido
LDA	diisopropilamida de litio
EtOAc	acetato de etilo
THF	tetrahidrofurano
iPrOAc	acetato de isopropilo
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
metil DAST	trifluoruro de dimetilaminoazufre
DMAP	dimetilaminopiridina
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
TFA	ácido trifluoroacético
MTBE	terc-butil metil éter
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
TEA	triethylamina
TBDMS	terc-butildimetilsililo
NBS	N-bromosuccinimida
Et ₃ N	triethylamina
(Boc) ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
DME	1,2-dimetoxietano
EtOH	etanol
MeOH	metanol
Triflato	grupo funcional -SO ₃ CF ₃
(dppf)	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
M.P.	material de partida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0)
EDCI	1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida HCl
SELECTFLUOR®	1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis-(tetrafluoroborato)
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
OTf	-OS(O) ₂ CF ₃

Preparación 1

4'-Bromo-bifenil-2-carbonitrilo



- 5 Se combinaron 2-yodobenzonitrilo (9,0 g, 38,5 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (10,4 g, 51,8 mmol), carbonato sódico acuoso 2 M (20 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (4,5 g, 3,9 mmol) en 300 ml de dioxano y se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno con agitación. Después de 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 900 ml de acetato de etilo. Se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Se filtró y se evaporó dando un sólido de color amarillo. Se sometió a cromatografía dos veces sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de tolueno al 100% a 1/9 de acetato de etilo/tolueno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño, 5,42 g (55%). EM (FAB) = 257 (M⁺); El análisis por HPLC fue del 95%.

Preparación 2**Ácido 2'-carbonitrilo-bifenil-borónico**

5 Se disolvió 4'-bromo-bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g, 7,8 mmol) en 40 ml de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y se evaporó; el material de partida seco se disolvió en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfrió a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, se añadió gota a gota mediante una cánula una solución de n-butil litio 1,6 M en hexanos (5,9 ml, 9,4 mmol), manteniendo la temperatura interna a menos de $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 5 minutos, se añadió trimetil borato anhidro (1,6 ml, 14,0 mmol) a la solución de color amarillo-naranja del anión y se dejó que la mezcla resultante a temperatura ambiente durante dos horas. Después de la adición de 40 ml de ácido clorhídrico 5 N hidrolizó el borato éster y se extrajo el ácido borónico con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El ácido borónico en bruto se disolvió en 100 ml de hidróxido sódico acuoso 1 N y se lavó con éter etílico (2 x 50 ml) para retirar las impurezas no ácidas. La fase acuosa lavada se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se acidificó con 100 ml de ácido clorhídrico acuoso 5 N. El producto se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando el compuesto del título, 1,22 g (71%) en forma de un sólido de color blanco: EM: (EN-, m/e) = 222 (M+1); HPLC = 75%.

Preparación 2A**Preparación Alternativa de Ácido 2'-Carbonitrilo-bifenil-borónico 2-Bromofluoren-9-ona**

20 Se añadieron ácido acético (2,34 l), ácido sulfúrico (52,96 g), agua (778,49 ml) y 9-fluorenona (2,16 moles; 389,24 g) a un matraz de reacción de 5 l y de 3 bocas equipado con un termopar, un manto de calentamiento, un agitador situado en la parte superior y un embudo de adición. Se calentó a $49\text{-}51\text{ }^{\circ}\text{C}$. Al embudo de adición se le añadió bromo (2,16 moles; 111 ml; 345 g). Comenzó la adición gota a gota de bromo. El calentamiento continuó a $51\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 22,5 h. Al embudo de adición se le añadió más cantidad de bromo (109 g, 0,68 moles) y comenzó la adición gota a gota. El calentamiento continuó a $51\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora más, después la mezcla de reacción se calentó a $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el calentamiento continuó. Después de 36 horas desde el comienzo de la adición de bromo se quitó del calor. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 12 horas.

30 El precipitado se recuperó por filtración al vacío usando una capa de neopreno. La torta de filtro se aclaró tres veces con una mezcla de ácido acético (0,193 l) y agua (0,156 l). La torta de filtro se aclaró tres veces con agua (0,35 l). La torta de filtro se secó al vacío a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 15-25 mm. Esto proporcionó el compuesto del título 2-bromofluoren-9-ona (386,7 gramos, rendimiento del 69%): RMN ^1H (CDCl_3 , 500,0 MHz): δ 7,81 (d, 1H, J = 2,0); 7,70 (dt, 1H, J = 7,5, 1); 7,65 (dd, 1H, J = 8, 2); 7,56-7,54 (m, 2H); 7,44 (d, 1H, J = 7,5); 7,37-7,35(m, 1H).

Ácido 4'-bromo-[1,1'-Bifenil]-2-carboxílico

35 Se añadieron t-butóxido potásico (1,89 moles; 212,54 g) y tetrahidrofurano (1,81 l) a un matraz de 5 l y 3 bocas equipado con un agitador situado en la parte superior, un baño de refrigeración, un termopar, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno. Se agitó, obteniendo una solución. Se añadió 2-bromofluoren-9-ona (0,582 moles; 151,00 g). Se añadió hielo-agua al baño. Se añadió gota a gota agua (0,87 moles; 15,8 g). La mezcla se enfrió de $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $17\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando el baño de hielo-agua. Se añadió ácido clorhídrico 5,0 N (2,48 moles; 0,495 l) mientras se limitaba la temperatura a menos de $38\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió agua (0,50 l) y se agitó hasta que se observó una solución transparente bifásica. Se añadió heptano (0,525 l) y las fases se separaron. La fase acuosa se descartó. La fase orgánica se concentró por destilación al vacío y se añadió heptano (0,70 l). La mezcla se calentó a reflujo a $75\text{-}77\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el destilado se retiró hasta que la temperatura del vapor alcanzó $73\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se enfrió a $29\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el precipitado se recuperó por filtración al vacío. La torta de filtro se aclaró tres veces con heptano (75 ml). Los sólidos se secaron al vacío durante una noche a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 15-20 mm. Esto proporcionó el compuesto del título (130,6 gramos) con un rendimiento del 81%: RMN ^1H (CDCl_3 , 500,0 MHz): δ 7,96 (dd, 1H, J = 1,5, 8); 7,55 (td, 1H, J = 1,5, 7,5); 7,50 (d ap., 2H, J = 9); 7,43 (td, 1H, J = 1, 8); 7,31 (dd, 1H, J = 1,5, 8); 7,18 (d ap., 2H, J = 9).

4'-Bromo-2-bifenilcarboxamida

50 Se añadieron tolueno, 0,510 l, ácido 4'-bromo-[1,1'-Bifenil]-2-carboxílico (0,613 moles 170,00 g) y dimetilformamida (0,89 gramos) en un matraz de reacción de 3 l y 3 bocas equipado con un manto de calentamiento, un termopar, un agitador situado en la parte superior, un embudo de adición, un condensador y una entrada de nitrógeno. Al embudo de adición se le añadió cloruro de tionilo (0,92 moles; 109,48 gramos). La mezcla se calentó a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ mientras se agitaba. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo y el calentamiento y la agitación a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ continuaron hasta que la mezcla de reacción se aclaró. Se retiraron por destilación 25 ml de la mezcla de reacción y se enfriaron a $16\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Se preparó un matraz de 5 l y 4 bocas equipado con un baño de hielo, un termopar, un agitador situado en la parte superior, una cánula, un condensador y un tubo de entrada de gas.

Se añadieron hidróxido de amonio concentrado (200 ml) y tolueno (0,510 l) en un matraz de 5 l y 4 bocas equipado con un baño de hielo, un termopar, un agitador situado en la parte superior, una cánula, un condensador y un tubo de entrada de gas. La mezcla de hidróxido de amonio y tolueno se enfrió a 1 °C. El contenido se transfirió del matraz de 3 l al ácido del matraz de 5 l mediante una cánula con agitación rápida y refrigeración, limitando de este modo la temperatura a <46 °C. La suspensión resultante se enfrió a 20 °C y el precipitado se recuperó por filtración al vacío. La torta de filtro se aclaró con metil t-butil éter (200 ml) y después la torta de filtro se aclaró tres veces con agua (350 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 50 °C y 15-20 mm, proporcionando el peso seco del producto = 160,8 g del compuesto final con un rendimiento del 95%: RMN ¹H (DMSO-d₆, 500,0 MHz): δ 7,72 (s a, 1H); 7,62 (d ap., 2H, J = 8); 7,53-7,42 (m, 3H); 7,39 (dt, 1H, J = 1, 8); 7,34 (s a, 1H).

4-Bromo-2'-cianobifenilo

Se añadió una torta de filtró húmeda que contenía 4'-bromo-2-bifenilcarboxamida, (410,8 gramos total, que contenía 114 gramos de agua y de 4'-bromo-2-bifenilcarboxamida, (297 gramos, 1,075 moles) y tolueno (2,20 l) en un matraz de reacción de 5 l y tres bocas equipado con un manto de calentamiento, un termopar, un agitador situado en la parte superior, un purgador Dean-Stark y un condensador. La mezcla se agitó y comenzó el calentamiento para la retirada por destilación azeotrópica de agua a presión atmosférica. Se observó la destilación con una temperatura del recipiente de 85 °C. Se retiraron por destilación 114 g de agua mientras que la temperatura del recipiente aumentó a 108 °C. El calentamiento se detuvo y se dejó que la mezcla se enfriara a 79 °C. Se añadieron 2,0 l de acetonitrilo y trietilamina (2,36 moles: 239,28 gramos). Se retiró el purgador Dean-Stark y se añadió un embudo de adición al matraz de 5 l. Se puso un baño de hielo-agua en el matraz. La mezcla se enfrió a 17 °C. Al embudo de adición se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,18 moles; 248,33 gramos). La adición de anhídrido trifluoroacético comenzó en forma de una corriente de vapor durante aproximadamente 7 minutos, controlando la temperatura de 28 a 35 °C durante la adición. Se mantuvo a >30 °C después de que se completara la adición. La mezcla se filtró para aclarar la solución, si se deseó. La mitad del filtrado se devolvió al matraz de reacción de 5 l y se añadió agua (0,50 l). La solución bifásica se transfirió a un embudo de decantación y se dejó que las fases se separaran. La fase inferior se drenó y se extrajo la fase superior con agua (0,175 l). La fase inferior se drenó y las fases inferiores se combinaron. Las fases inferiores combinadas se mantuvieron y la fase superior se mantuvo por separado. El resto del filtrado se transfirió al matraz de reacción de 5 l y se añadió agua (0,50 l). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación y se dejó que las fases se separaran. La fase inferior se retiró, se combinó con la fase inferior mantenida anteriormente en un embudo de decantación y se extrajo con tolueno (0,10 l). La fase inferior se retiró y se descartó. Las fases superiores se combinaron y se concentraron por destilación al vacío a 15-20 mm en 727 gramos de suspensión. La suspensión se transfirió de nuevo al matraz de reacción de 5 l y se calentó a 80 °C. Se añadió heptano (1 l) y se calentó más hasta que se observó destilación. La destilación continuó hasta que no se volvió a observar la separación de una fase acuosa inferior en el destilado. El calentamiento se interrumpió, se añadió más cantidad de heptano (0,484 l) y la mezcla se enfrió a 25 °C. El precipitado se recuperó por filtración al vacío. La torta de filtro se aclaró dos veces con heptano (0,20 l), el sólido se secó al vacío a 40 °C, proporcionando el compuesto del título (268 gramos) con un rendimiento del 96,5%: RMN ¹H (CDCl₃, 500,0 MHz): δ 7,75 (d ap., 1H, J = 8); 7,64 (td, 1H, J = 1,5, 7,5); 7,61 (d ap., 2H, J = 8,5); 7,5-7,4 (m, 4H).

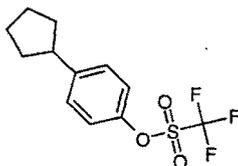
Ácido 2-ciano-4'-bifenilborónico

Se añadió tetrahidrofurano (0,53 l) a un matraz de 3 bocas y 5 l equipado con un agitador situado en la parte superior, un termopar, un embudo de adición, entrada de nitrógeno y un baño de refrigeración. El aparato se purgó con nitrógeno. El tetrahidrofurano se enfrió a -12 °C usando un baño de hielo seco/acetona. Al embudo de adición se le añadió mediante una cánula una solución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (0,447 moles; 223,74 ml). Se añadió una solución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano a THF con agitación. Al embudo de adición se le añadió mediante una cánula una solución 1,6 M de n-Butil litio en hexanos (0, 813 moles; 0, 509 l). El contenido del embudo de adición se añadió al matraz de reacción de 5 l durante aproximadamente 28 minutos mientras se observaba un aumento de la temperatura a -3 °C. Se agitó de 0 a -5 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfrió a -55 °C y se agitó durante aproximadamente 1,5 horas. Se añadieron ácido 2-ciano-4'-bifenilborónico (0,407 moles; 105,00 gramos) y tetrahidrofurano (0,77 l) en un matraz de fondo redondo de 1 y una sola boca. El matraz se purgó con nitrógeno. El matraz de 1 l se conectó a un embudo de adición en el matraz de 5 l anterior. La solución de ácido 2-ciano-4'-bifenilborónico se transfirió al embudo de adición mediante una cánula. Se añadió una solución de ácido 2-ciano-4'-bifenilborónico al contenido del matraz de 5 en litio durante aproximadamente 45 minutos mientras se mantuvo la temperatura de -54 °C a -50 °C durante la adición. Se enfrió de -70 °C a 78 °C. Al embudo de adición se le añadió borato de trimetilo (1,42 moles; 0,162 l), y rápidamente se añadió al matraz de reacción de 5 l. Se observó un aumento de la temperatura a aproximadamente -35 °C. Se añadió una solución 5,0 N de ácido clorhídrico en agua (0,447 l). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se dejó que las fases se separaran. La fase inferior se retiró y se transfirió a un segundo embudo de adición. La fase inferior se extrajo tres veces con metil t-butil éter (0,250 l). La fase inferior se retiró y se descartó después de la tercera extracción. Estos extractos se combinaron la fase orgánica superior. Las fases superiores combinadas se extrajeron dos veces con agua (0,25 l). La fase inferior se retiró y se descartó. La fase superior se concentró por destilación al vacío a 15-20 mm, dando 172 gramos. El residuo resultante se transfirió a un matraz de

5 l y 3 bocas con acetona (0,12 l). La suspensión resultante se agitó hasta que se observó una fase sólida y después se vertió lentamente agua (0,50 l en la suspensión). Se agitó de 20 °C a 30 °C durante aproximadamente 18 horas. El sólido se recuperó por filtración y la torta de filtro se aclaró con agua (150 ml). La torta resultante se aclaró de nuevo con agua (0,20 l), mientras la torta se agitaba en el filtro. La torta de filtro se secó al vacío a 50 °C, proporcionando el compuesto del título (69,0 gramos) con un rendimiento del 76%: RMN ¹H (DMSO-d₆, 500,0 MHz): δ 8,21 (s, 2H); 7,98 (dd, 1H, J = 1,5, 8); 7,95 (d, 2H, J = 8); 7,82 (dt, 1H, J = 1,5, 7,5); 7,66 (d, 1H, J = 7); 7,61 (dt, 1H, J = 1, 8); 7,57 (d, 2H, J = 8). Nota: El espectro de RMN puede ser más complejo debido a la formación de complejos de boroxina.

Preparación 3

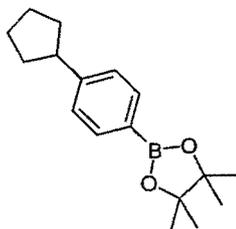
4-Ciclopentil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico



10 Se añadió piridina seca (1,4 ml, 17,3 mmol) a una solución de 4-ciclopentil-fenol (1,0 g, 5,86 mmol) en 35 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoro-metanosulfónico (1,2 ml, 7,13 mmol), se retiró el baño de refrigeración y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Noventa minutos más tarde, la mezcla se vertió en 50 ml de HCl 1 N frío. Las fases se agitaron y se separaron; se lavaron los productos orgánicos con hielo-agua (1 x 20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtraron y se evaporaron, dando un aceite de color pardo, 1,8 g, que se usó sin purificación adicional.

Preparación 4

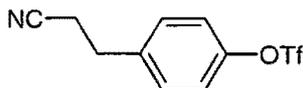
2-(4-Ciclopentil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborlano



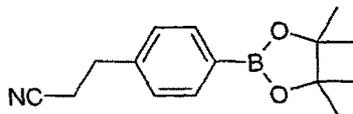
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico usando el 4-ciclopentil-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico en bruto (5,86 mmol), con calentamiento a reflujo durante 4 horas y extracción con CH₂Cl₂ en lugar de EtOAc. Rendimiento = 1,8 g de aceite de color oscuro que se usó sin purificación adicional.

Preparación 5

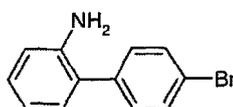
4-(2-ciano-etil)-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico



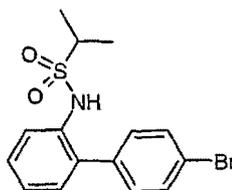
30 Se añadió NaH al 95% (90 mg, 3,74 mmol) a una solución a -20 °C de 3-(4-hidroxi-fenil)-propionitrilo o 4-ciclopentil-fenol (disponibles en el mercado) (3,4 mmol) en THF seco (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió en una porción N-feniltrifluorometanosulfonimida (disponible en el mercado) (3,74 mmol, 1,1 equiv.) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a sequedad y el producto en bruto se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con una solución al 10% de carbonato sódico y una solución sat. de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano:acetato de etilo, 4:1) proporcionó el compuesto del título.

Preparación 6**3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil-propionitrilo**

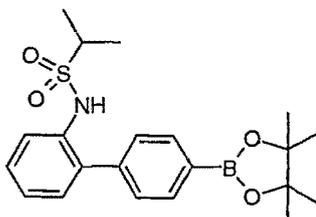
5 Se calentó a 80 °C una mezcla de 4-(2-ciano-etil)-fenil éster del ácido trifluoro-acético (2,63 mmol), PdCl₂(dppf) (0,5 mmol, 0,2 equiv.), bis(pinacolato)diboro (disponible en el mercado) (3,156 mmol, 1,2 equiv.) y acetato potásico (774 mg, 7,89 mmol, 3 equiv.) en DMF (16 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y hielo-agua. La fase orgánica se lavó con una solución al 10% de HCl y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite® y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (4:1 de hexano:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título.

10 Preparación 7**4'-Bromo-bifenil-2-ilamina**

15 Se añadieron ácido 4-bromofenil borónico (5,0 g, 24,82 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,717 g, 0,620 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (10 ml) a una solución de 2-yodoanilina (4,5 g, 20,69 mmol) en tolueno (2 ml):etanol (20 ml), se desgasificó y se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 4 h, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 1:12 de acetato de etilo:hexano, proporcionando el compuesto del título (3,53 g, 69%): Espectro de masas (m/e): 248 (M+1); 249 (M+2). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,62 (s, 2 H); 6,75-6,89 (m, 2 H); 7,08-7,18 (m, 2 H); 7,21-7,40 (m, 2 H); 20 7,55-7,63 (m, 2 H).

Preparación 8**(4'-Bromo-bifenil-2-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico**

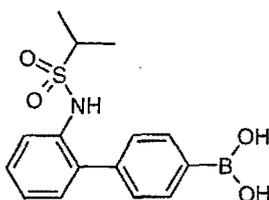
25 Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (8,76 ml, 56,92 mmol) a una solución de 4'-bromo-bifenil-2-ilamina (3,53 g, 14,23 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de cloruro de isopropilsulfonilo (3,29 ml, 28,46 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante sílice y se eluyó con 1:4 de acetato de etilo:hexano a acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (4,93 g, 98%): Espectro de masas (m/e): 355 (M+1); 353 (M-1); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,24 (d, 6 H, J = 6,7 Hz); 3,28 (sep, 1 H, J = 6,9 Hz); 6,22 (s, 1 H); 7,12-7,41 (m, 5 H); 30 7,55-7,68 (m, 3 H).

Preparación 9**(4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-2-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico**

Una mezcla de (4'-bromo-bifenil-2-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico (4,0 g, 11,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,22 g, 12,34 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,276 g, 0,337 mmol) y acetato potásico (3,32 g, 33,87 mmol) se calentó a 80 °C en dimetilsulfóxido seco (25 ml). Después de 16 h, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución 0,1 N de HCl. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 1:3 de acetato de etilo:hexano, proporcionando el compuesto del título (4,07 g, 90%): Espectro de masas (m/e): 424 (M+23); 400 (M-1); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,19 (d, 6 H, J = 6,7 Hz); 1,37 (s, 12 H); 3,19 (sep, 1 H, J = 6,9 Hz); 6,38 (s, 1 H); 7,16-7,39 (m, 6 H); 7,61-7,72 (m, 1 H); 7,64-7,94 (m, 1 H).

Preparación 10

(4'-(ácido borónico)-bifenil-2-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico ζ



Se añadió peryodato sódico (1,12 g, 5,25 mmol) seguido de una solución 1 N de acetato amónico (8 ml) a una suspensión de [4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-2-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico (0,7 g, 1,75 mmol) en acetona (16 ml)/agua (0,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. El precipitado se filtró y la fase orgánica se evaporó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron el disolvente a presión reducida. Al residuo se le añadieron hexanos y terc-butil metil éter hasta que se formó un sólido y el sólido se filtró, proporcionando el compuesto del título (0,37 g, 67%). Espectro de masas (m/e): 337 (M+18); 318 (M-1); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,22 (d, 6 H, J = 6,7 Hz); 3,24 (sep, 1 H, J = 6,9 Hz); 6,46 (s, 1 H); 7,18-7,89 (m, 6 H); 8,38-8,42 (m, 1 H).

Preparación 12

3-Metilsulfanil-tiofeno



Se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (63,2 ml, 1,6 M) a una solución de 3-bromotiofeno (15 g, 92 mmol) en hexano (135 ml) a -40 °C. Se añadió THF (45 ml) al matraz y el 3-litiotiofeno precipitó en forma de un sólido de color blanco. Se añadió más cantidad de hexano (45 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. A la solución resultante se le añadió gota a gota disulfuro de metilo (9,1 ml, 101,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Al matraz se le añadió agua (aprox. 100 ml), la fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para producir 13 g (95%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Preparación 13

2-Yodo-3-metilsulfanil-tiofeno

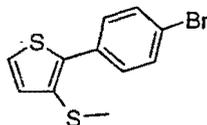


Se añadió gota a gota una solución de tetrafluoroborato de bis (piridina) yodonio (I) (46 g, 123 mmol, véase J. Org. Chem., 55, 3104, (1990) en diclorometano (500 ml) a una solución de 3-metilsulfanil-tiofeno (16 g, 123 mmol) en diclorometano (300 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió agua, la fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución al 10% de NaHSO₃ (3 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con

sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó, produciendo 23 g (74%) del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente coloreado.

Preparación 14

3-Metilsulfanil-2-fenil-tiofeno



5

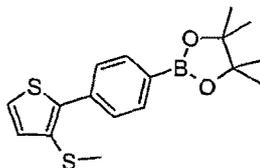
Una solución de 2-yodo-3-metilsulfanil-tiofeno (18 g, 70,3 mmol), ácido 4-bromobenzenoborónico (14,1 g, 70,3 mmol), carbonato potásico (21,4 g, 155 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (8,1 g, 7,02 mmol) en una mezcla de dimetoxietano anhidro (300 ml) y etanol absoluto (150 ml) se desgasificó con Ar o N₂ durante 15 min y se agitó durante 12 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y el producto en bruto se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna usando hexano como disolvente de elución, produciendo el compuesto del título 12 g (60%) en forma de un sólido de color blanco.

10

NOTA: Este producto es también sensible a la luz y se recomienda encarecidamente su uso inmediato. Se ha observado una descomposición de aproximadamente el 5% del material después de 12 horas.

15 Preparación 15

4,4,5,5-Tetrametil-2-[4-(3-metilsulfanil-tiofen-2-il)-fenil]-[1,3,2]dioxaborlano



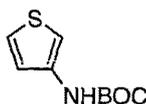
20

25

Se combinaron 3-metilsulfanil-2-fenil-tiofeno (12 g, 42 mmol), bis(pinacolato)diboro (11,8 g, 46,2 mmol), acetato potásico (13,6 g, 138,9 mmol), PdCl₂(dppf) (3,42 g, 4,2 mmol) en DMSO anhidro (150 ml) y se agitaron a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se separó y se secó con sulfato de magnesio. A esta solución se le añadieron 10 g de sílice y el disolvente se evaporó. Las mezclas resultantes se pusieron en un embudo de vidrio sinterizado y se eluyeron con una mezcla 10:1 de Hexano/EtOAc. El catalizador permaneció en la sílice. El disolvente se evaporó y se obtuvo el sólido que se disgregó con hexano (para eliminar la mayor parte del bis(pinacolato)diboro que era la impureza principal), produciendo 6 g (50%) del compuesto del título.

Preparación 16

éster terc-butílico del ácido tiofen-3-il-carbámico



30

35

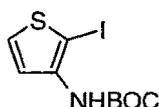
Usando el procedimiento de Barker (Barker, J. M.; Huddleston, P. R.; Wood, M. L. Synthetic Communications 1995, 25(23), 3729-3734) se calentó a reflujo 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (42,8 g, 0,27 mol) a 120 °C con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (270 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 5,0 (rojo Congo) con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado espeso se filtró y el sólido se secó. El sólido se disolvió en acetona (300 ml) y la solución resultante se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a 20 °C. Se realizó lo antes posibles ya que el ácido se descompone rápidamente (≈1 hora el sólido se volvió de color negro). El aceite espeso resultante se trató con ácido oxálico dihidrato (26,7 g) en 2-propanol (100 ml) a 38 °C durante 45 min. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con éter (40 ml), el sólido se filtró y se lavó con éter. El sólido de color blanco resultante (33,1 g) se expuso a la luz y al aire y se volvió de color lila pálido. La sal resultante se disolvió (33,1 g) en agua (400 ml) y se basificó con NH₃ concentrado. Después de la exposición a la luz

y al aire, la sal era más estable que el ácido y fue posible mantenerla en una botella de color pardo en una atmósfera de argón o nitrógeno durante aprox. 2 días. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y los extractos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron, dando un aceite de color pardo (15 g, 56%).

- 5 El 3-aminotiofeno (15 g, 0,15 mol) se disolvió en diclorometano (300 ml) y se añadió Et_3N (42,2 ml, 0,3 mol) a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de $(Boc)_2O$ (39,3 g, 0,18 mol) en cloruro de metileno (100 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una noche a t.a. El análisis por T.L.C. (9:1 de Hexano/Acetato de etilo) mostró la desaparición completa del material de partida. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml), los extractos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (Gel de Sílice-9:1 de Hexano/acetato de etilo) proporcionó 20,1 g (67%)
10 del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Preparación 17

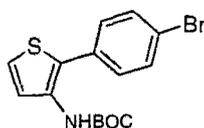
éster terc-butílico del ácido (2-yodo-tiofen-3-il)-carbámico



- 15 Usando el procedimiento de Monroe y col. (Campaigne, E.; Monroe, P. A. J.A.C.S. 1954, 76, 2447-2450) a una solución en ebullición de éster terc-butílico del ácido tiofen-3-il-carbámico (21,0 g, 0,1 mol) en diclorometano (400 ml) se le añadió en pequeñas porciones NIS (23,7 g, 0,1 mol). La reacción se calentó con el baño de calentamiento a 65 °C durante 20 min. La comprobación por T.L.C. (9:1 de hexano/acetato de etilo) mostró el consumo completo del material de partida. La reacción se llevó a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Gel de Sílice-9:1 de hexano/acetato de etilo) del producto en bruto, obteniendo 30,0 g
20 (88%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Preparación 18

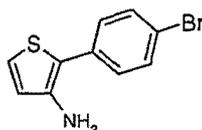
éster terc-butílico del ácido [2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il]-carbámico



- 25 Se calentaron éster terc-butílico del ácido (2-yodo-tiofen-3-il)-carbámico (16,88 g, 0,52 mol), ácido 4-bromofenilborónico (15,65 g, 0,78 mol), Na_2CO_3 (1,01 g, 1,04 mol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5,79 g, 0,052 mol) en 375 ml de una mezcla anhidra y desoxigenada 2:1 de DME/EtOH a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. El análisis por T.L.C. (9:1 de hexano/acetato de etilo) mostró la desaparición completa del material de partida. Los disolventes orgánicos se evaporaron, antes de la adición de agua (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, dando una mezcla en bruto en forma de un
30 sólido de color amarillento. La purificación por cromatografía ultrarrápida (Gel de Sílice-49:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionó 10,8 g (60%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Preparación 19

2-(4-Bromo-fenil)-tiofen-3-il amina

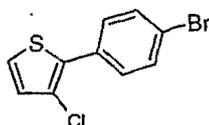


- 35 Una solución de éster terc-butílico del ácido [2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il]-carbámico (10,8 g, 0,3 mol) en acetato de etilo (75 ml) a 0 °C se trató gota a gota con 244 ml (8 ml/mmol) de HCl 1 N recién preparado en acetato de etilo y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El precipitado de color blanco se disolvió con H_2O (100 ml) y se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), los productos orgánicos combinados se secaron y se concentraron, dando un sólido ligeramente coloreado. La purificación por cromatografía ultrarrápida (Gel de Sílice-49:1 y después 9:1 de hexano/acetato de etilo 1) proporcionó 5,7 g (74%,
40 en escala de 1,0 g, la reacción era cuantitativa) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo

pálido.

Preparación 22

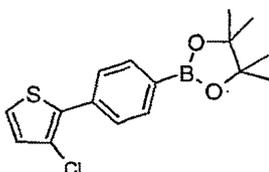
2-(4-Bromo-fenil)-3-cloro-tiofeno



- 5 Se añadió gota a gota una solución de 2-(4-bromo-fenil)-tiofen-3-il amina (1,0 g, 3,94 mmol) en acetonitrilo seco (7 ml) a una mezcla de t-BuONO (1,87 ml, 15,76 mmol) y CuCl₂ (1,06 g, 7,87 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h. El análisis por T.L.C. (Hexano) mostró el consumo completo del material de partida. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, dando un sólido en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (Gel de Sílice-Hexano) proporcionó 0,75 g (70%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Preparación 23

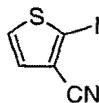
2-[4-(3-Cloro-tiofen-2-il)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborlano



- 15 Una mezcla de 2-(4-bromo-fenil)-3-clorotiofeno (1,0 g, 3,66 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,39 g, 5,48 mmol), KOAc (1,18 g, 12,08 mmol) y catalizador de Pd(dppf)₂Cl₂ (0,3 g, 0,37 mmol) en DMF seca (20 ml) se desoxigenó con purgado de nitrógeno y se calentó a 80 °C durante una noche. El análisis por T.L.C. (4:1 de Hexano/acetato de etilo) mostró el consumo completo del material de partida. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con éter (3 x 20 ml). El producto orgánico combinado se lavó con agua, se secó y se concentró, dando un sólido en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (Gel de Sílice-99:1 de Hexano/acetato de etilo) proporciona 1,05 g puros (89%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Preparación 24

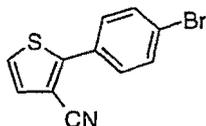
2-Yodo-tiofeno-3-carbonitrilo



- 25 A una solución de diisopropilamina (32,1 ml, 229 mmol) en THF (1 l) a -40 °C se le añadió gota a gota n-BuLi (143 ml, 229 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió 3-cianotiofeno (25 g, 229 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de N-yodosuccinimida (52 g, 229 mmol) en THF (250 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Al matraz se le añadió agua (aprox. 200 ml), la fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (100/1 de hexano-metil terc-butil éter), produciendo 20 g (40%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃): δ 87,1, 115,8, 120,8, 130,6, 133.

Preparación 25

2-(4-Bromo-fenil)-tiofeno-3-carbonitrilo

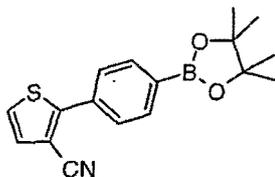


35

Una solución de 2-yodo-tiofeno-3-carbonitrilo (20 g, 85 mmol), ácido 4-bromobenzenoborónico (18,8 g, 94 mmol), carbonato potásico (26 g, 187 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (10 g, 8,5 mmol) en una mezcla de dimetoxietano anhidro (300 ml) y etanol absoluto (150 ml) se desgasificó con Ar o N₂ durante 15 min y se agitó durante 12 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y el producto en bruto se extrajo diclorometano (3 x 150 ml). La purificación por cromatografía (10/1 de hexano-acetato de etilo) proporcionó 16,3 g (72%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,32 (m, 2H), 7,62 (m, 4H).

Preparación 26

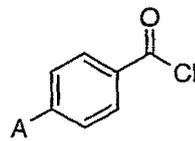
2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofeno-3-carbonitrilo



Se agitó una solución de 2-(4-bromo-fenil)-tiofeno-3-carbonitrilo (16,3 g, 62 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,2 g, 68 mmol), acetato potásico (20 g, 204 mmol), PdCl₂(dppf) (5 g, 6,1 mmol) en DMSO anhidro (200 ml) a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El producto se purificó en bruto por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano acetato de etilo (8/1) de disolvente de elución, proporcionando el compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,37 (s, 12H), 7,32 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 25,2, 84,5, 106,8, 116,1, 126,2, 127,3, 131,0, 134,1, 135,9, 154,0.

Preparación General 27

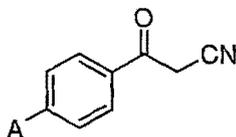
20 Cloruro de 4-A-benzoílo



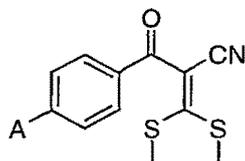
Se disolvió ácido 4-A-benzoico (en el que A se define en el presente documento) (7,0 mmol) en cloruro de tionilo (1,0 ml) y se calentó a 50 °C. Después de 1 hora, el disolvente se retiró al vacío, dando 1,63 g (cuantitativo) del compuesto del título que se usó sin purificación adicional en las siguientes etapas.

25 Preparación General 28

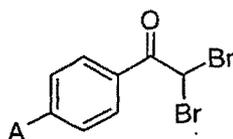
3-Oxo-3-(4-A-fenil)-propionitrilo



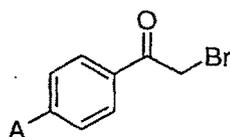
Se añadió butil litio (1,6 M en hexano) (28 mmol) a una solución en agitación de ácido cianoacético (14 mmol) (secada previamente con MgSO₄ en acetato de etilo) en THF (80 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la temperatura de reacción se elevara lentamente a 0 °C. La suspensión se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-A-benzoílo, preparada en la preparación general 27, (7,0 mmol) en 10 ml de THF y se agitó a -78 °C. Después de 1 hora, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara gradualmente la temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora. Se añadió HCl (solución 1 N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃, NaCl sat., se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía (mezcla de hexano:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título.

Preparación General 29**2-(4-A-benzoil)-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo**

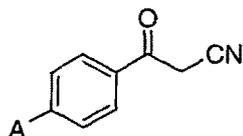
5 Se añadió en dos porciones NaH al 95% (7,63 mmol) a una solución en agitación de 3-oxo-3-(4-A-fenil)-propionitrilo, preparada en la preparación general 28, (3,47 mmol) y CS₂ (3,47 mmol) en 10 ml de DMSO a 15 °C en una atmósfera de nitrógeno. Gradualmente, se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió (gota a gota) yodometano (6,94 mmol) y se agitó durante 1 h. Se añadió la reacción en bruto sobre una mezcla de hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaCl sat., se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía (mezcla de hexano:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título.

Preparación General 30**2,2-Dibromo-1-(4-A-fenil)-etanona**

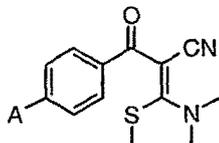
15 Se disolvió 4-A-acetofenona, en la que A se define en el presente documento, (4,9 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromo (4,9 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y un sólido precipitó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire, proporcionando el compuesto del título.

Preparación General 31**20 2-Bromo-1-(4-A-fenil)-etanona**

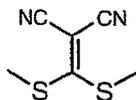
25 Se añadió dietilfosfito (4,87 mmol), trietilamina (4,87 mmol) a una solución de 2,2-dibromo-1-(4-A-fenil)-etanona, preparada en la preparación general 30, (4,63 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se formó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire, proporcionando el compuesto del título.

Preparación General 32**3-(4-A-fenil)-3-oxo-propionitrilo**

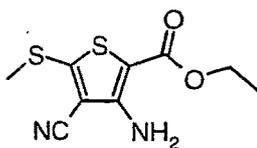
30 Se agitó 2-bromo-1-(4-A-fenil)-etanona, preparada en la preparación 31, (1,99 mmol), cianuro sódico (2,19 mmol, 1,1 equiv.) en acetonitrilo (6 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución sat. NaCl, agua, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se retiró al vacío, dando 430 mg (rendimiento del 95%) del compuesto del título.

Preparación General 33**2-(4-A-Benzoil)-3-dimetilamino-3-metilsulfanil-acrilonitrilo**

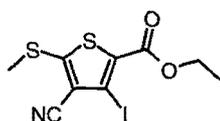
- 5 Se añadió una solución ac. al 40% de dimetilamina (0,49 mmol) a una mezcla de 2-(4-A-benzoil)-3,3-dimetilsulfanil-acrilonitrilo, preparada en la preparación general 29, (0,49 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 horas, los disolventes se retiraron al vacío, dando el compuesto del título.

Preparación 34**Bis(metilio)metilenopropanodinitrilo**

- 10 Se añadió malononitrilo (50,0 g, 757 mmol) a DMSO seco (600 ml), se agitó mecánicamente, se enfrió a 15 °C y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en pequeñas porciones NaH (60%, 40 g, 1,00 mol) durante 25 min manteniendo la temperatura interna a <25 °C y la mezcla se agitó. Después de 10 min, se añadió lentamente disulfuro de carbono (45,5 ml, 757 mmol) durante 20 min a la misma temperatura. Se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se añadió más cantidad de NaH (60%, 29,6 g, 0,74 mol) mientras se mantiene la temperatura constante con refrigeración externa. Se agitó durante 1,5 h a ta y después se enfrió a 15 °C. Se añadió yodometano (103,7 ml, 1,67 mol) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche y después se vertió en agua (2,8 l). El precipitado de color naranja oscuro resultante se agitó durante 15 min, después se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó parcialmente al aire y se lavó con hexanos. El polvo de color castaño se secó al aire a un peso constante (103 g) y después se recrystalizó en 2-propanol. El sólido se filtró, se lavó con 2-propanol frío y hexanos y después se secó, proporcionando el compuesto del título: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,78 (s, 6H); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 186,0, 113,3, 74,2, 18,9.
- 15
- 20

Preparación 35**éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

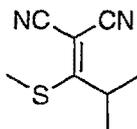
- 25 Una suspensión de bis(metilio)metilenopropanodinitrilo, preparada en la preparación 34, (69,29 g, 407 mmol) en etanol (1,1 l) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta y después se añadió tioglicolato de etilo (44,9 ml, 407 mmol) seguido de trietilamina (56,7 ml, 407 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 30 min. Se enfrió lentamente a 35 °C durante 45 min, después se enfrió a 3 °C durante 20 min y se mantuvo a esta temperatura durante 20 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y éter, proporcionando el compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,77 (s a, 2H), 4,28 (c, J = 7,1, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H); TLC (hexanos al 25%/acetato de etilo) F_R = 0,25).
- 30

Preparación 36**Éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

PRECAUCIÓN: Se debe tener cuidado para garantizar que la reacción se inició antes de la adición de todo el nitrito de i-amilo en forma de una reacción vigorosa que aparece con el desprendimiento de nitrógeno y una exotermia. Se agitó una suspensión de 3-amino-4-ciano-5-metil-tiofeno-2-carboxilato de etilo, preparada en la preparación 35, (5,00 g, 20,6 mmol) en acetonitrilo (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno y después se añadió CH₂I₂ (582 ml, 72,2 mmol). Se calentó a 35 °C dando como resultado una solución homogénea de color oscuro y después se añadió lentamente nitrito de i-amilo (6,93 ml, 51,6 mmol). Después de la adición del nitrito, se dejó que la reacción se enfriara lentamente a temperatura ambiente durante 45 min. La suspensión resultante se enfrió adicionalmente a 5 °C y se añadieron hexanos (15 ml). El sólido resultante se recogió por filtración con lavado con acetona/hexanos (1:10), éter dietílico/hexanos (1:3), después hexanos, proporcionando el compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,38 (c, J = 7,0, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0, 3H); TLC (CH₂Cl₂) F_r = 0,5).

Preparación 37

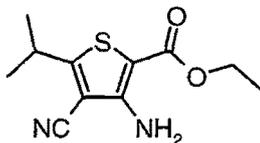
2-(2-Metil-1-metilsulfanil-propilideno)-malononitrilo



Se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (3 ml, 6,0 mmol) a una solución de bis(metilio) metilenopropanodinitrilo, preparada en la preparación 34, (1 g, 5,88 mmol) en THF (58 ml) a -40 °C. La mezcla se agitó de -40 °C a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió una sol. sat. de NH₄Cl. A la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y los disolventes se retiraron al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex:acetato de etilo, 3:1), dando 389 mg (rendimiento del 40%) del compuesto título: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 3,32 (sep., J = 6,8 Hz, 1H); 2,83 (s, 3H); 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Preparación 37a

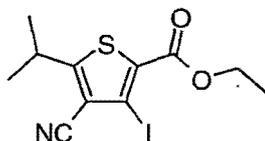
éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-isopropil-tiofeno-2-carboxílico



Seguendo el procedimiento que se ha expuesto en la preparación 35, usando 2-(2-metil-1-metilsulfanil-propilideno)-malononitrilo, preparado en la preparación 37, se obtuvo el compuesto del título. EM (EN+, m/e): 239 (M+1).

Preparación 37b

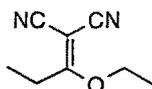
éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-isopropil-tiofeno-2-carboxílico



Seguendo el procedimiento que se ha expuesto en la preparación 36, usando éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-isopropil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 37a, se obtuvo el compuesto del título. EM (EN+, m/e): 350 (M+1).

Preparación 38a

2-(1-Etoxi-propilideno)-malononitrilo



Se calentó una mezcla de ortopropionato de trietilo (446 g, 2,53 mol) y malononitrilo (163,9 g, 2,48 mol) a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla se enfrió y se agitó durante una noche. La mezcla de color

oscuro se destiló al vacío (10-15 torr, 135-142 °C), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,40 (c, J = 7,0, 2H), 2,63, (c, J = 7,7, 2H), 1,41 (t, J = 7, 3H), 1,23 (t, J = 7,7, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) 189,7, 113,3, 111,8, 68,3, 64,1, 25,5, 14,6, 11,3.

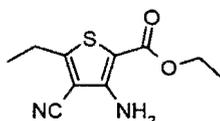
Preparación 38b

5 Preparación adicional de 2-(1-Etoxi-propilideno)-malononitrilo

Se cargaron malononitrilo (1,888 kg, 28,3 moles, 1,01 equiv.) y ortopropionato de trietilo (5,008 kg, 28,0 moles, 1,0 equiv.) en un matraz de reacción de 12 l y 4 bocas equipado con un agitador situado en la parte superior, un manto de calentamiento, una entrada de nitrógeno y un condensador. La mezcla de reacción se calentó (reflujo vigoroso) durante 3 horas a 84 °C. Se dejó que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y se mantuvo durante una noche. La mezcla se calentó y se retiró etanol a presión reducida mientras se aumentaba lentamente la temperatura del recipiente a 65 °C. El etanol se destiló hasta que se completó, aumentó la temperatura del recipiente a 151-160 °C y la destilación continuó a 14 mm de Hg, proporcionando 4.090 kg (rendimiento del 97,3%) del compuesto del título en forma de un destilado transparente de color amarillo.

Preparación 39a

15 éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



Se añadió 2-(1-etoxi-propilideno)-malononitrilo, preparado en la preparación 38, (230,0 g, 1531 mmol) en etanol (1,3 l), se agitó con un agitador situado en la parte superior en una atmósfera de nitrógeno a ta y se añadieron tioglicolato de etilo (168,8 ml, 1531 mmol) y acetato potásico (225,4 g, 2297 mmol). La mezcla de color rojo resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla se enfrió a 5 °C durante 1 h. El precipitado recogido que se formó por filtración, se lavó con agua al 20-25%/etanol, y se secó a ta durante 3 d, proporcionando el compuesto del título en forma de agujas de color naranja claro: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,76 (s a, 2H), 4,18 (c, J = 7,1, 2H), 2,86 (c, J = 7,5, 2H), 1,223 (t, J = 7,1, 3H), 1,220 (t, J = 7,5, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) 163,8, 163,7, 153,7, 112,9, 100,0, 96,3, 60,0, 23,2, 14,3, 14,2.

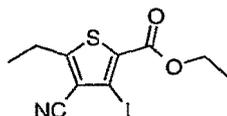
25 Preparación 39b

Preparación adicional de éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico

Se cargó etanol, (11,0 l), 2-(1-etoxi-propilideno)-malononitrilo, (2,003 kg, 13,34 moles, 1,0 equiv.), 2-mercaptoacetato de etilo (1,652 kg, 13,34 moles, 1,0 equiv.) y acetato potásico (1,983 kg, 20,0 moles, 1,5 equiv.) en un matraz de reacción de 22 l de 3 bocas equipado con un embudo de adición, un termopar, un agitador situado en la parte superior y un condensador. La mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro y tuvo exotermia a 72 °C. La mezcla se agitó durante 1,25 horas mientras se refrigeraba a 60 °C. A la mezcla de reacción se le añadió agua desionizada (2,6 l) durante 30 minutos mientras se refrigeraba a 53 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C durante 3,5 horas. La suspensión resultante se filtró para recuperar el precipitado, y la torta de filtro se aclaró con una mezcla enfriada de 1,1 l de etanol y 3,9 l de agua. La torta de filtro se secó al vacío a temperatura ambiente, proporcionando el compuesto del título (2,552 kg) con un rendimiento del 85,3%.

Preparación 40a

éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico



PRECAUCIÓN: Se debe tenerse cuidado para garantizar que la reacción se inició antes de la adición de todo el nitrito de i-amilo en forma de una reacción vigorosa que aparece con el desprendimiento de nitrógeno y una exotermia. Se agitó una suspensión de éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 39, (150,0 g, 668,8 mmol) en acetonitrilo (900 ml) en una atmósfera de nitrógeno y después se añadió CH₂l₂ (188,6 ml, 2341 mmol). Se calentó a 45 °C dando como resultado en una solución homogénea de color oscuro, se añadió lentamente nitrito de i-amilo mediante un embudo de adición (188,7 ml, 1404 mmol). Después de la adición de aproximadamente 40-50 ml de nitrito de i-amilo, la reacción se calentó a 55 °C para iniciar la reacción. El manto de calentamiento se intercambiaba inmediatamente por un baño de hielo para mantener una temperatura de 60 °C y se añadió el nitrito restante a una velocidad que mantenía la temperatura constante. Se agitó durante 45 min

mientras se enfriaba lentamente a 45 °C. La mezcla se concentró al vacío (aprox. 15 torr, 50 °C). El fango de color oscuro resultante se recogió y se pasó a través de un lecho de gel de sílice (1 kg; eluyendo con CH₂Cl₂). El CH₂Cl₂ se retiró al vacío, se mezcló el aceite de color oscuro con 2-propanol (1 l) y después hexanos (300 ml), y se enfrió a 5 °C. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol/hexanos frío (3:1) y se secó a temperatura ambiente. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2,5 kg, eluyendo con CH₂Cl₂ al 50-70%/hexanos), proporcionando el compuesto del título: espectro de masas (IE+): m/z 335 (M+); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,29 (c, J = 7,1, 2H), 3,04 (c, J = 7,5, 2H), 1,29 (t, J = 7,1, 3H), 1,27 (t, J = 7,5, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 165,3, 159,3, 128,8, 118,1, 114,4, 92,4, 61,7, 23,2, 14,6, 14,0.

Preparación 40b

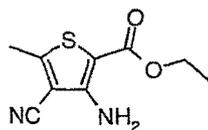
10 Preparación adicional de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico

Se cargaron éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (44,9 g, 0,2 moles, 1,0 equiv.), acetonitrilo (0,9 l) y diyodometano (216,4 g, 0,8 moles, 4,0 equiv., filtro para retirar el estabilizador de Cu) a un matraz de reacción de 3 l y 3 bocas (un embudo de adición, un termopar, un agitador situado en la parte superior y un condensador Friedrich). Se fijó un depósito de bombeo y un condensador secundario a la salida del condensador Friedrich. El nitrito de isoamilo (48,8 g, 0,4 moles, 2,0 equiv.) se diluyó con heptano (45 ml) y se cargó en el embudo de adición. La mezcla de reacción se hizo inerte usando un barrido de nitrógeno de la parte vacía durante aproximadamente 2 minutos. El reactor se cerró y el nitrógeno se ajustó para derivarse a través de un burbujeador. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Se añadió rápidamente una porción de 20 ml de la solución de nitrito de isoamilo-heptano. Después de 2-3 minutos tuvo lugar la iniciación de la reacción, como era evidente por una exotermia repentina a 77 °C y una liberación vigorosa de nitrógeno. Después de agitar durante 2-3 minutos más, se añadió con cuidado el resto de la solución de nitrito de isoamilo-heptano y se completó después de 0,5 h. El desprendimiento de nitrógeno se controló para que se completara al final de la adición. La mezcla se enfrió a 23 °C, se transfirió a un evaporador rotatorio y se concentró a presión reducida, dando 210 g de un residuo no volátil.

Se cargó SiO₂ (380 g) en una columna de 95 cm de diámetro (profundidad del lecho 110 cm). El gel de sílice se humedeció con heptano. El residuo no volátil anterior se disolvió en 105 ml de heptano y 105 ml de cloruro de metileno. La solución se vertió sobre gel de sílice y se eluyó con 3,5 l de heptano para retirar el diyodometano. Éste se descartó y el gel de sílice se eluyó adicionalmente con 1:1 de heptano:cloruro de metileno. Los primeros 4,2 l se descartaron, y los 2,6 l siguientes se recogieron, se combinaron y el disolvente se retiró, proporcionando 56 g (84%) de producto en bruto. El producto en bruto se suspendió en 250 ml de heptano durante 2 h, se recogió por filtración y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (51,3 g) con un rendimiento del 76,5%.

Preparación 41

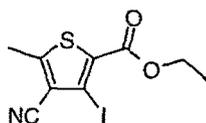
éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-metil-tiofeno-2-carboxílico



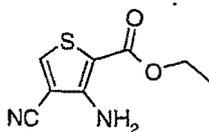
Se siguió el procedimiento que se ha expuesto en la preparación 39, usando 2-(1-etoxi-etilideno)-malononitrilo para preparar el compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,7 (s a, 2H), 4,28 (c, J = 7,2, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,2, 3H).

Preparación 42

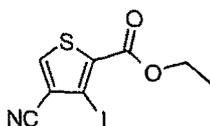
éster etílico del ácido 4-ciano-5-metil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico



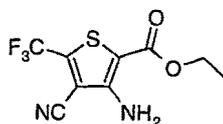
Se siguió el procedimiento que se ha expuesto en la preparación 40, usando éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-metil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 41, para preparar el compuesto del título: (EI+): m/z 322 (M+1); EM (EN+, m/e): 322 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,38 (c, J = 7,05, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,2, 3H).

Preparación 43**éster etílico del ácido 3-amino-4-cianotiofeno-2-carboxílico**

5 Se siguió el procedimiento que se ha expuesto en la preparación 39, usando 2-etoximetileno-malononitrilo para preparar el compuesto del título: EM (EN+, m/e): 197 (M+1).

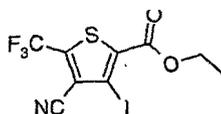
Preparación 44**éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico**

10 Se siguió el procedimiento que se ha expuesto en la preparación 40, usando éster etílico del ácido 3-amino-4-cianotiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 43, para preparar el compuesto del título: EM (EN+, m/e): 308 (M+1).

Preparación 45**éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico**

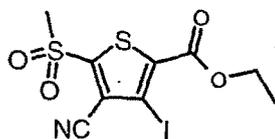
15 Se combinó 1,1-diciano-2-cloro-2-(trifluorometil)etileno (0,554 mmol) (preparado por el procedimiento de Middleton, J. Fluorine Chem., 20, 1982, pág. 397-418) y etanol en un matraz de 50 ml. Se añadieron 2-mercaptoacetato de etilo (0,554 mmol) y acetato potásico (0,831 mmol) y se calentó a 60-70 °C durante 30-40 minutos. La reacción se enfrió y se añadió agua. El producto cristalizó en forma de aguas de color amarillento. Los cristales se filtraron y se lavaron con 1:1 de etanol/agua. El sólido se secó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,88 (s, 2H), 4,36 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,38 (t, 3H, J = 7,0 Hz), EM observado (M-1) 262,9.

20

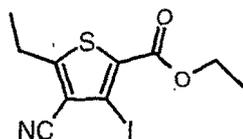
Preparación 47**éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico**

25 Se combinaron éster etílico del ácido 3-amino-4-ciano-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 45, (1,12 mmol), diiodometano (3,92 mmol) y nitrito de isoamilo (2,8 mmol) en CH₃CN y se calentó a 80 °C. Después de 45 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo de color oscuro se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloruro de metileno. La concentración de las fracciones deseadas y la recristalización en hexanos, proporcionaron el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,45 (c, 2H, J = 7,2 Hz) y 1,44 (t, 3H, J = 7,3 Hz), RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -57,6 ppm (s).

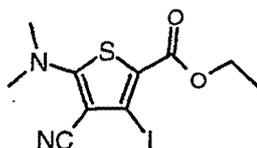
30

Preparación 48**éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico**

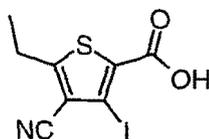
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-6, éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 36, como el material de partida: EM (EN+, m/e): 386 (M+1).

Preparación 49**éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

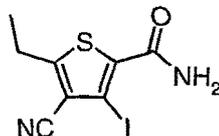
10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-9, éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 48, como el material de partida: EM (EN+, m/e): 336 (M+1).

15 Preparación 50**éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-dimetilamino-tiofeno-2-carboxílico**

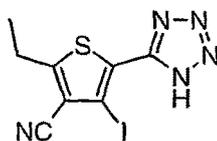
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-7, éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-dimetilamino-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico, de la preparación 48, como el material de partida: EM (EN+, m/e): 351 (M+1).

Preparación 51**Ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

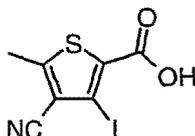
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, preparación 40 o preparación 49: EM (EN+, m/e): 262 (M-COOH).

Preparación 52**Amida del ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo AM-2, amida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, usando ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, preparación 51: EM (EN+, m/e): 329 (M+23).

Preparación 53**4-Yodo-2-etil-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofeno-3-carbonitrilo**

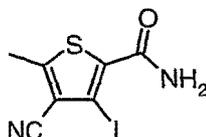
- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo T-2, 4-(4-terc-butil-fenil)-2-metilsulfanil-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofeno-3-carbonitrilo usando amida del ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 52: EM (EN+, m/e): 330(M-1).

Preparación 54**Ácido 4-ciano-3-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxílico**

- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación 51, ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 40 o preparación 49: EM (EN+, m/e): 294 (M+1).

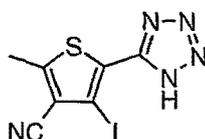
Preparación 55

- 20 **Amida del ácido 4-ciano-3-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación 52, amida del ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico usando ácido 4-ciano-3-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en la preparación 54: EM (EN+, m/e): 293 (M+1).

- 25 **Preparación 56**

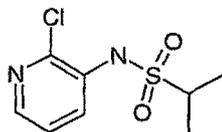
4-Yodo-2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofeno-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación 53, 4-yodo-2-etil-

5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofeno-3-carbonitrilo, usando amida del ácido 4-ciano-3-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxílico, preparada en la preparación 55: EM (EN+, m/e): 316 (M-1).

Preparación 57

(2-cloro-piridin-3-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico

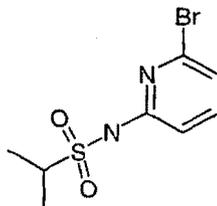


5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo general A-8 (etapa 1) usando como material de partida 2-cloro-3-aminopiridina, proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 89%: Espectro de masas (m/e): 235 (M+1).

Preparación 58

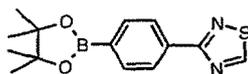
10 (6-bromo-piridin-2-il)-amida del ácido propano-2-sulfónico



Se preparó el siguiente compuesto de manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el ejemplo general A-8 (etapa 1) usando como material de partida 6-bromo-2-aminopiridina, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: Espectro de masas (m/e): 280 (M+1).

15 Preparación 60

3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[1,2,4]tiadiazol

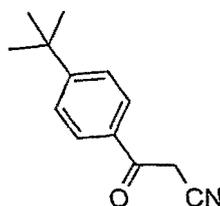


20 Se añadió DMF (5 ml) a una mezcla de 3-(4-bromofenil)-[1,2,4]tiadiazol (0,241 g, 1,0 mmol), bis(pinacol)borano (0,305 g, 1,2 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (1:1) y diclorometano (0,089 g, 0,11 mmol) y acetato potásico (0,305 g, 3,11 mmol). Se burbujeó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 2 h. Se enfrió y se añadieron hielo-agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (x 3) y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida sobre Celite®. Se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo en primer lugar con 10:1 de hexanos-acetato de etilo, y después 5:1, dando un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H: δ 9,89 (s, 1H); 8,34 (m, 2H); 7,94 (m, 2H); 1,37 (s, 12H).

25

Preparación 61

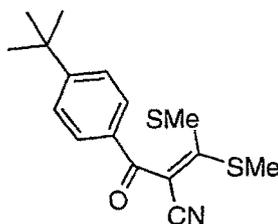
3-(terc-Butil-fenil-3-oxo-propionitrilo



A una solución a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ de ácido cianoacético (2,55 g, 30 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota n-butil litio (1,6 M, 37,5 ml, 60 mmol) y la mezcla se dejó calentar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h antes de que se enfriara de nuevo a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la mezcla se le añadió lentamente cloruro de ácido (2,93, 15 mmol) y la mezcla se agitó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h más y se vertió en agua (50 ml) y HCl (1 M, 50 ml). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) del residuo de color amarillo se eluyó con acetato de etilo:hexanos (2:8), proporcionando el compuesto del título deseado (1,8 g, rendimiento del 58%): Espectro de masas (M-1)= 200.

10 Preparación 62

2-(4-terc-Butil-benzoil)-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo

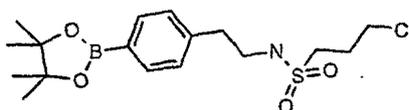


A una solución a $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 3-(terc-Butil-fenil-3-oxo-propionitrilo (1,8 g, 8,94 mmol), en DMSO (30 ml) se le añadieron disulfuro de carbono (0,53 ml, 8,94 mmol) e hidruro sódico (0,75 mg, 18,778 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes del tratamiento con yoduro de metilo (1,34 m, 21,46 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se vertió en agua (100 ml). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo del producto en bruto de color amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo:hexanos (2:8), proporcionando el compuesto del título (2,25 g, rendimiento del 86%): Espectro de masas (M-1) = 292.

20

Preparación 63

{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 3-cloropropano-1-sulfónico



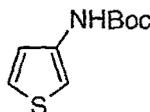
Se añadió cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (0,285 g, 1,6 mmol) a una suspensión de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamina (0,383 g, 1,3 mmol) en diclorometano (10 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió lentamente DBU (0,457 g, 3,0 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara hasta $23\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agitó durante 2 h a $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió más cantidad de diclorometano y HCl 1 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más HCl (x 2). La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron sobre Celite® y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice), eluyendo con 3:1 de hexanos-acetato de etilo, dando 0,333 g del compuesto deseado en forma de un aceite pegajoso. Espectro de masas de IEN positiva (m/z): 388 (M+1), 410 (M+23).

25

30

Preparación 64

Éster terc-butílico del ácido 3-tiofenil-carbámico



Se preparó 3-aminotiofeno como se describe en Barker, J. M.; Huddleston, P. R; Wood, M. L. Synthetic Communications 1995, 25(23), 3729-3734, partiendo de 3-amino-tiofeno-2-carboxilato de metilo (42,8 g, 0,27 mol). El aceite espeso resultante se trató inmediatamente con ácido oxálico dihidrato (26,7 g) en 2-propanol (100 ml) a $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (40 ml). El sólido resultante se filtró y se lavó con éter dietílico. La sal resultante se disolvió (33,1 g) en agua (400 ml) y se basificó con amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml), los extractos combinados se secaron (sulfato de

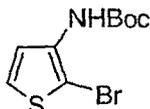
40

5 magnésio) y se evaporaron, dando un aceite de color pardo (15 g, 56%). El aceite se disolvió en diclorometano (300 ml) y se añadió trietilamina (42,2 ml, 0,3 mol) a 0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de pirocarbonato de di terc-butilo (39,3 g, 0,18 mol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una noche a 23 °C. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 9:1 de hexanos/acetato de etilo, obteniendo 20,1 g (67%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,49 (m, 3H), 6,50 (s a, 1H), 1,53 (s, 9H).

Preparación 65

éster terc-butílico del ácido 2-bromotiofen-3-il-carbámico

10



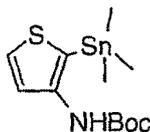
15

Se añadió en porciones pequeñas NBS (8,9 g, 0,05 mol) a una solución en ebullición de éster terc-butílico del ácido 3-tiofenil-carbámico (10,0 g, 0,05 mol) en diclorometano (500 ml) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 20 min. Se enfrió, el disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 19:1 de hexanos/éter dietílico, obteniendo 11,1 g (80%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,55 (s a, 1H), 7,24 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,56 (s a, 1H), 1,52 (s, 9H).

Preparación 66

éster terc-butílico del ácido (2-tri-n-butilestanil-tiofen-3-il)-carbámico

20

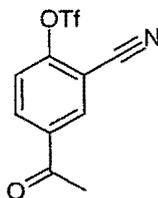


25

Se añadió gota a gota n-butil litio (19,8 ml, 1,6 M/hexano) a una solución de éster terc-butílico del ácido 2-bromotiofen-3-il-carbámico (4 g, 14,4 mmol) en THF anhidro (35 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 45 minutos y se añadió cloruro de trimetilestano (3,16 g, 15,8 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió salmuera (aprox. 50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando 4,9 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,36 (s, 9H).

Preparación 67

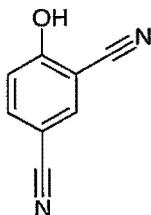
4-acetil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico



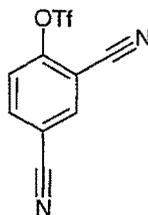
30

Se añadieron trietilamina (9,3 mmol) y DMAP (0,93 mmol) a una solución de 1-(4-hidroxi-fenil)-etanona (disponible en el mercado) (6,2 mmol) en DCM seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después, se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (9,3 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Los disolventes se evaporaron a sequedad y el producto en bruto se repartió entre DCM y NH₄Cl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano:acetato de etilo, 2:1) proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 79%). Espectro de masas (m/e): 293 (M++1).

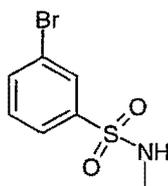
35

Preparación 68**4-Hidroxi-isoftalonitrilo**

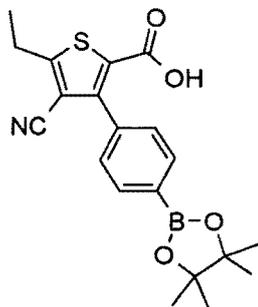
- 5 Se añadió tribromuro de boro (15 mmol) (solución 1 M en DCM) a una solución de 4-metoxi-isoftalonitrilo (disponible en el mercado) (10 mmol) en DCM (7 ml) a -78 °C y se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Espectro de masas (m/e): 143 (M⁺-1).

Preparación 69**2,4-diciano-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico**

- 10 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en la Preparación 67, usando 4-hidroxi-isoftalonitrilo (preparación 68) como material de partida (rendimiento del 20%). Espectro de masas (m/e): 277 (M⁺⁺+1).

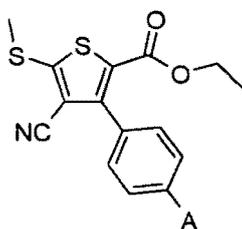
Preparación 70**3-Bromo-N-metil-bencenosulfonamida**

- 15 Se añadió cloruro de 3-bromo-bencenosulfonilo (0,39 mmol) a una solución demetilamina (2 M en THF) (0,39 mmol) y Et₃N (0,39 mmol) en diclorometano (4,0 ml) y se agitó a TA durante 24 h. El producto en bruto se repartió entre DCM y NH₄Cl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con hexano y el compuesto se formó en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (m, 1H); 7,75 (dd, J = 1,6 Hz, J = 6,8 Hz, 1H); 7,65 (dd, J = 1,6 Hz, J = 6,8 Hz, 1H); 5,0 (c a, NH); 2,61 (d, J = 5,2 Hz, Me).
- 20

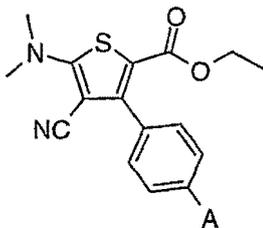
Preparación 71**Ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico**

- 5 Se calentó a 80 °C una mezcla de ácido 3-(4-(bromofenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo A-150) (5,95 mmol), PdCl₂(dppf) (0,59 mmol, 0,1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (disponible en el mercado) (6,55 mmol, 1,1 equiv.) y acetato potásico (17,85 mmol, 3 equiv.) en DMF (30 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y hielo-agua. La fase orgánica se lavó con una solución al 10% de HCl y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite® y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1) proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 66%). Espectro de masas (m/e): 384 (M++1)

Todos los ejemplos numerados con E se incluyen únicamente con fines de referencia.

Ejemplo General E-1**Éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-A-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

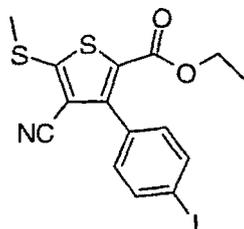
- 15 Se añadió tioglicolato de etilo (3,8 mmol) a una suspensión en agitación de 3,3-bis-metilsulfanil-2-(4-A-benzoil)-acrilonitrilo, preparado en la preparación 29, (3,46 mmol) en 15 ml de EtOH seguido de Et₃N (3,8 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo y el calor se retiró tan pronto como se alcanzó la temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió y se evaporó una pequeña cantidad de disolvente al vacío hasta que precipitó un sólido. Se filtró para recoger el sólido y se lavó con etanol frío, proporcionando el compuesto del título.

Ejemplo General E-2**éster etílico del ácido 4-ciano-5-dimetilanino-3-(4-A-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

- 25 Se añadió tioglicolato de etilo (3,8 mmol) a una suspensión de agitación de 2-(4-A-benzoil)-3-dimetilamino-3-metilsulfanil-acrilonitrilo, preparada en la preparación 33, (3,46 mmol) en 15 ml de EtOH. Se añadió Et₃N (3,8 mmol) y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo y el calor se retiró tan pronto como alcanzó la temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió y se evaporó una pequeña cantidad de disolvente al vacío hasta precipitó un sólido. El sólido se filtró y se lavó con etanol frío, proporcionando el compuesto del título.

Ejemplo E-3

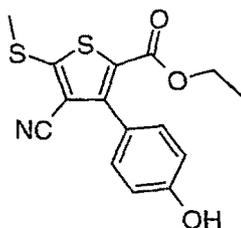
éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico



- 5 Usando un procedimiento similar al que se ha descrito en la preparación general 28, 29 y el ejemplo general E-1 se preparó el compuesto del título usando cloruro de 4-yodobenzoílo: RMN ^1H (500 MHz, DMSO): δ 7,82 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 4,12 (c, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,11 (t, 3H).

Ejemplo E-4

éster etílico del ácido 3-(4-hidroxifenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico

10 **Etapa 1**

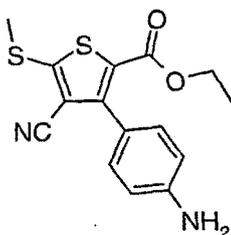
Siguiendo el procedimiento que se ha expuesto en las preparaciones generales 28, 29 y el ejemplo general E-1, se usó cloruro de 4-metoxibenzoílo para formar éster etílico del ácido 3-(4-metoxifenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico.

Etapa 2

- 15 Se añadió 0,45 mmol de BBr_3 (solución 1,0 M en CH_2Cl_2) a una solución del análogo metoxi que se ha preparado previamente (0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (7,0 ml) enfriada a -78°C . Se agitó a -20°C durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. EM (EN+, m/e): 320 (M+1).

Ejemplo E-5

20 **éster etílico del ácido 3-(4-aminofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

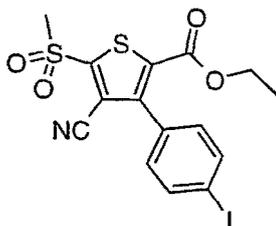


Etapa 1

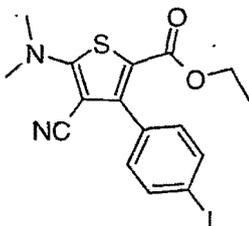
- 25 Se siguió el procedimiento que se ha expuesto en las preparaciones generales 28, 29 y el ejemplo general E-1, usando cloruro de 4-nitrobenzoílo para formar éster etílico del ácido 3-(4-nitrofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico.

Etapa 2

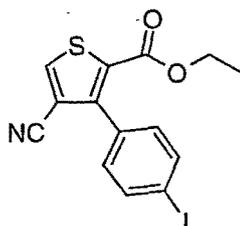
- Se añadió SnCl_2 anhidro (7,0 equivalentes) a una solución del análogo nitro que se ha preparado previamente (4,6 mmol) en EtOH (40 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (pH = 11-12) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml).
- 5 Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 70%; EM (EN+, m/e): 319 (M+1).

Ejemplo E-6**éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico**

- 10 Se añadió lentamente ácido m-cloroperbenzoico al 70% (MCPBA) (8,4 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en el Ejemplo E-3, (2,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se enfrió a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó. Después de 3 días, se diluyó con 10 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con NaHSO_3 acuoso al 10% (1 x 10 ml), agua (1 x 10 ml), NaHCO_3 saturado (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 90%. EM (EN+, m/e) = (M++1).
- 15

Ejemplo E-7**éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-dimetilamino-tiofeno-2-carboxílico**

- 20 Se añadieron 3 ml de dimetilamina 2 N en THF a éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico (0,23 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 95%. EM (EN+, m/e)= 427 (M++1).

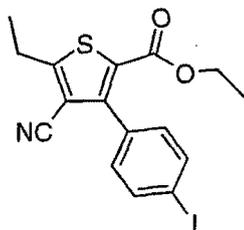
Ejemplo E-8**éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-tiofeno-2-carboxílico**

- 25 Se añadió NaBH_4 (0,26 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, preparado en el ejemplo E-3, en 2 ml de EtOH a 0 °C. El baño de hielo se retiró y se agitó a

temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió más cantidad de NaBH₄ (0,26 mmol) y se agitó durante 30 minutos más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se extrajo con 50 ml de 1/9 de MeOH/CH₂Cl₂. Se evaporó y se sometió a cromatografía (3:1 de hexano:acetato de etilo) sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título: EM (EN+, m/e): 384 (M+1).

5 Ejemplo E-9

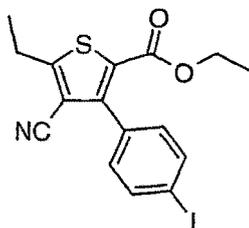
éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



Se añadió gota a gota dietilcinc (1,0 M en hexanos, 16 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metansulfonil-tiofeno-2-carboxílico (2,78 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidro se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 días. Se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con hielo seguido de 10 ml de NH₄Cl saturado. La mezcla se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se aclaró con 100 ml de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografiaron (3:1 de hexano:acetato de etilo) sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título: EM (EN+, m/e): 412 (M+1).

15 Ejemplo E-10

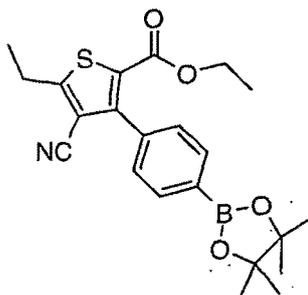
éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



Se añadió gota a gota dietilcinc (1,0 M en hexanos, 7 ml, 6,99 mmol, 3 equiv.) a una suspensión en agitación mecánica de éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-yodo-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (1 g, 2,33 mmol) y cloruro de 1,3-bis-(difenilfosfino)propano níquel (II) (24 mg, 0,0466 mmol, 0,02 equiv.) en THF seco (12 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron al vacío. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-80%/hexano), proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 60%: Espectro de masas (EI+): m/z 412 (M++1); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,72 (d, 2H, J = 8,5); 7,05 (d, 2H, J = 8,5); 4,14 (c, 2H, J = 7,2); 3,01 (c, 2H, J = 7,2); 1,36 (t, 3H, J = 7,5); 1,17 (t, 3H, J = 7,2).

Ejemplo E-11

éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico

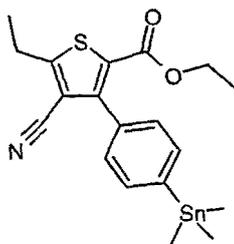


Se disolvió éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico en 3 ml de CH₃CN seco y se

añadieron Et₃N (0,15 ml, 1,08 mmol), complejo de [1,1'-bis(disfenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (25 mg, 0,03 mmol), y pinacolborano (51 µl, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5,5 horas. Se enfrió, se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de Celite® y se evaporó, dando 122 mg. El boronato en bruto se usó sin purificación adicional.

Ejemplo E-12

éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-trimetilestanil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



Se añadieron bis-trimetilestaño (0,878 g, 2,67 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,085 g, 0,121 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 2,43 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) y se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 1:10 de acetato de etilo:hexano, proporcionando el compuesto del título (0,89 g, 82%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,31 (s, 9 H, J¹¹⁸_{Sn} = 5,3 Hz, J¹¹⁹_{Sn} = 1,1 Hz); 1,21 (t, 3 H, J = 7,1 Hz); 1,43 (t, 3 H, J = 7,1 Hz); 3,08 (c, 2 H, J = 7,3 Hz); 4,21 (c, 2 H, J = 7,0 Hz); 7,38-7,70 (m, 4 H).

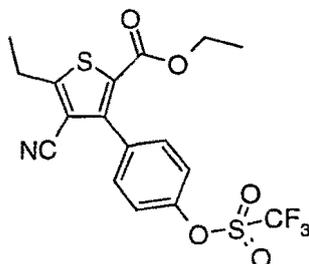
Ejemplo E-13

éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico

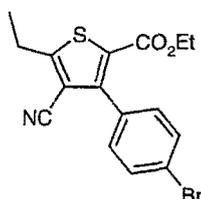


Se añadieron éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (50,0 g, 0,149 mol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (Aldrich N° 52.257-0 o 36,1 g, 0,164 mol) a un matraz de fondo redondo de 2000 ml y 3 bocas equipado con una barra de agitación magnética, una sonda de temperatura interna y un condensador enfriado con glicol equipado con una entrada de nitrógeno. Al matraz de reacción se le añadió etanol absoluto (250 ml). Al matraz se le añadió una solución de carbonato potásico (61,9 g, 0,448 mol) en agua (250 ml) seguido de negro de paladio (794 mg, 0,00746 mol). Se agitó y la mezcla se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® presaturado con acetato de etilo. Los sólidos recogidos se lavaron con acetato de etilo (500 ml). El filtrado se neutralizó con HCl 1 N (450 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y la solución se concentró a presión reducida, proporcionando un producto semi-sólido de color pardo (59,9 g) contaminado con pinacol. El material en bruto se diluyó con agua (100 ml) y se calentó a 70 °C durante 15 minutos. El sobrenadante acuoso de color oscuro se decantó, se reemplazó con agua corriente (100 ml) y se calentó se nuevo a 70 °C. El sobrenadante acuoso se decantó y al matraz se le añadió de nuevo agua (100 ml), proporcionando sólidos granulares de color castaño-pardo. Los sólidos se filtraron, dando 60,7 g de una torta húmeda que ahora no tiene pinacol. Los sólidos se disolvieron en una solución a 80 °C de etanol (200 ml) y agua (200 ml), y se enfriaron lentamente durante aproximadamente 12 horas con agitación lenta. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y el precipitado se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado al vacío. Los sólidos se secaron al aire durante 2 horas, proporcionando el compuesto del título (38,3 g, 85,3%) en forma de un polvo castaño: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,30 (d, 2H, J = 8,7); 6,85 (d, 2H, J = 8,4); 4,23 (c, 2H, J = 7,2); 3,08 (c, 2H, J = 7,2); 1,43 (t, 3H, J = 7,5); 1,24 (t, 3H, J = 7,2).

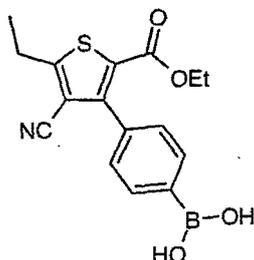
40

Ejemplo E-14**éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-trifluorometanosulfonyloxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

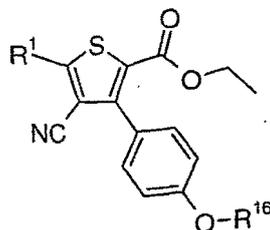
5 Se añadieron éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-hidroxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (30,0 g, 0,0996 mol) y diclorometano (550 ml) en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, de 3 bocas equipado con una barra de agitación magnética, una sonda de temperatura interna y una entrada de nitrógeno. A la solución de color pardo oscuro se le añadió piridina (12 ml, 0,15 mol) y la solución de color pardo claro resultante se enfrió a -4 °C. Se fijó un embudo de adición ecualizador de la presión que contenía anhídrido trifluorometanosulfónico (20 ml, 33,7 g, 0,119 mol) y el contenido del embudo se añadió a la mezcla de reacción durante 6 min. Después de 60 min, se añadieron piridina (5 ml) y trifluorometanosulfónico anhídrido (10,0 ml) si la reacción no se había completado (por HPLC). A la mezcla de reacción se le añadió etanol absoluto (250 ml). Después de 135 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua (1000 ml) y se extrajo con diclorometano (300 ml). El extracto de diclorometano se lavó con agua (2 x 200 ml) y se secó (MgSO₄). El MgSO₄ se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando un polvo de color pardo claro (40,5 g). El polvo se trituró con 5:95 de acetato de etilo/hexanos (500 ml) a temperatura ambiente, se filtró al vacío y se secó al aire, obteniendo el compuesto del título (37,9 g, 87,9%) en forma de un polvo castaño: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,51 (d, 2H, J = 9,3); 7,37 (d, 2H, J = 9,0); 4,19 (c, 2H, J = 6,9); 3,10 (c, 2H, J = 7,5); 1,44 (t, 3H, J = 7,5); 1,17 (t, 3H, J = 7,2).

Ejemplo E-15**éster etílico del ácido 3-(4-bromo-fenil)-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

20 Se añadió una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (43,0 g, 0,128 mol) en dioxano (113 ml) a una suspensión de diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (4,53 g, 0,00576 mol) en propionitrilo (213 ml) en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, de 3 bocas equipado con una barra de agitación magnética, una sonda de temperatura interna y un condensador enfriado con glicol equipado con una entrada de nitrógeno. Se añadió una solución turbida de ácido 4-bromofenil borónico (28,7 g, 0,141 mol), carbonato sódico (14,5 g, 0,137 mol) en agua (100 ml) y dioxano (100 ml) al recipiente de reacción. Se añadió una porción más de carbonato sódico (14,0 g, 0,132 mol) y el contenido del reactor se agitó a temperatura ambiente mientras se rociaba (subsuperficie) con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se observó que la mezcla de reacción se oscurecía gradualmente hasta un color rojo intenso durante 1 hora. Se observó que el análisis por HPLC indicó el consumo sustancial de ácido 4-bromofenil borónico y el éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (caudal: 1,5 ml/min; detección: 210 nm; fase móvil: isocrática 65/35 (v/v) de acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; columna: Zorbax® SB-Fenilo; 4,6 mm x 25 cm; 5 micrómetros a 35 °C). La mezcla se enfrió a 30 °C y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida, proporcionando un aceite (62 g). El aceite se extrajo dos veces con heptano (250 ml y 100 ml) a 85 °C y el sobrenadante se decantó, dejando un aceite insoluble de color oscuro (6,0 g). Los extractos de heptano se combinaron y se agitaron con gel de sílice (5,0 g) durante 3 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido. Los sólidos se trituraron con pentano (150 ml) y los sólidos se recuperaron por filtración seguida de secado al aire, proporcionando el compuesto del título en bruto (37,5 g). El compuesto del título en bruto se disolvió en una mezcla de pentano (600 ml) y ciclohexano (150 ml) a 44 °C y la solución resultante se agitó con gel de sílice (2,5 g) durante 3 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, dando un volumen de 200 ml. La suspensión resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con pentano (3 x 30 ml) y se secó en una estufa de vacío (40 °C), proporcionando el compuesto del título (28,5 g, 61,1%): RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,58 (d, 2H, J = 8,4); 7,29 (d, 2H, J = 8,7); 4,21 (c, 2H, J = 7,2); 3,09 (c, 2H, J = 7,5); 1,43 (t, 3H, J = 7,5); 1,22 (t, 3H, J = 7,2).

Ejemplo E-16**éster etílico del ácido 3-(ácido 4-borónico-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

5 La mezcla de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (500 mg, 1,49 mmol), ácido bis-
 10 fenilborónico (500 mg, 3 mmol, 2 equiv.), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaldio (II) (130 mg, 0,149 mmol, 0,1
 equiv.) en una solución 2 M de carbonato sódico (3 ml, 5,96 mmol, 4 equiv.) y DME (12,5 ml) se agitó y se calentó a
 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. El extracto de
 diclorometano se lavó con HCl al 10% y se secó (MgSO₄). El MgSO₄ se filtró y el filtrado se concentró a presión
 reducida, proporcionada un polvo de color pardo claro. La purificación por cartucho de extracción (Waters Oasis®
 HLB 20 cc, 1 g de cartuchos LP Extraction) proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 50%:
 Espectro de masas (EI+): m/z 330 (M++1); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 8,0 (s a, 2H); 7,78 (d, 2H, J = 8,06); 7,4 (d,
 2H, J = 8,06); 4,18 (c, 2H, J = 7,2); 3,08 (c, 2H, J = 7,2); 1,43 (t, 3H, J = 7,5); 1,17 (t, 3H, J = 7,2) más el producto
 bisacoplado de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-{4-(4-ciano-5-etil)tiofen-3-il-fenil}-tiofeno-2-carboxílico con un
 rendimiento del 7%. Espectro de masas (EI+): m/z 493, (M++1).

15 Ejemplo General E-17**Éster etílico del ácido 3-(4-OR¹⁶-fenil)-4-ciano-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico****Ejemplo General E-17-A**

20 Se agitó y se calentó a 85 °C una suspensión de éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxi-fenil)-5-R¹-tiofeno-2-
 carboxílico (0,157 mmol), R¹⁶-X (0,235 mmol, 1,5 equiv.) y una base (0,47 mmol, 3 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo
 durante 24 horas. Se comprobó la ausencia de material de partida por t.l.c. (hexano:acetato de etilo, 8:1). La mezcla
 de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó, se extrajo con NaCl sat. y
 se secó (MgSO₄). El MgSO₄ se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del
 título.

25 Ejemplo General E-17-B

30 Se combinó y se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxi-fenil)-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico (0,31
 mmol), R¹⁶-OH (0,47 mmol, 1,5 equiv.) y trifenilfosfina (0,47 mmol, 1,5 equiv.) en tolueno (5 ml) a 0 °C en una
 atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota DIAD (93 μl 0,47 mmol, 1,5 equiv.). Después de esto, se dejó que la
 reacción se enfriara lentamente a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el
 compuesto del título se purificó por cromatografía ultrarrápida (4:1 de hexano:acetato de etilo).

Ejemplo General E-17-C

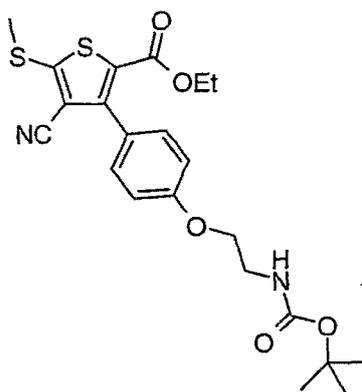
35 Una mezcla en agitación de éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxi-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (100
 mg, 0,31 mmol), 2-fluorobenzonitrilo (34 μl, 0,31 mmol), 18-corona-6 (9 mg, 0,013 mmol, 0,1 equiv.) y KF-Al₂O₃ al
 40% p/p (250 mg) se calentó a 90 °C durante 12 h en CH₃CN (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a ta, se repartió
 entre cantidades iguales de éter y agua y se agitó vigorosamente. La fase acuosa se extrajo y los sedimentos de
 alumina del embudo se separaron y la fase orgánica resultante se lavó una vez con NaCl (ac.) saturado, se secó
 (Na₂SO₄), se filtró el Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (4:1 de
 hexano:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo General E-17-D

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-hidroxi-fenil)-5-metil sulfaniltiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (88 mg, 0,63 mmol), acetato de cobre (56 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.), 4 Å de tamices moleculares y trietilamina (215 μ l, 155 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) durante 24 horas. Se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (4:1 de hexano:acetato de etilo), dando el compuesto del título.

Ejemplo E-18

éster etílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico

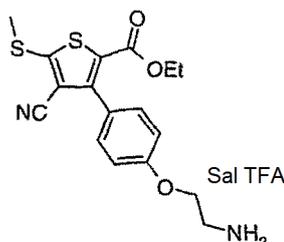


10

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo General éster etílico del ácido 3-(4-OR¹⁶-fenil)-4-ciano-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico usando NHBoc-aminoetanol y eluyendo con (hexano:acetato de etilo, 4:1). El compuesto del título se obtuvo cuantitativo. Fr (hexano:acetato de etilo, 4:1) = 0,2. Espectro de masas (EI+): m/z 463 (M++1).

15 Ejemplo E-19

Sal trifluoroacetato del éster etílico del ácido 3-[4-(2-amino-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico

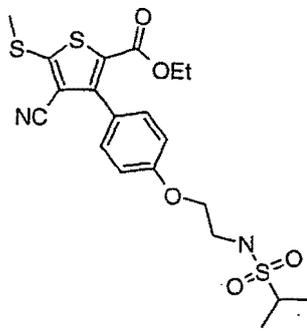


Se combinaron éster etílico del ácido 4-ciano-3-[4-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etoxi]-fenil]-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (211 mg, 0,45 mmol) y CH_2Cl_2 (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético al 99% (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los disolventes se retiraron al vacío, dando 222 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título: Fr (hexano:acetato de etilo, 4:1) = 0,1. Espectro de masas (EI+): m/z 363 (M++ base libre).

20

Ejemplo E-20

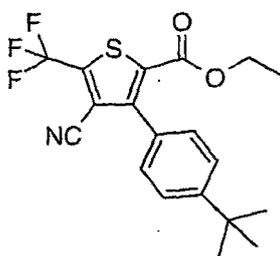
éster etílico del ácido 4-ciano-5-metilsulfanil-3-[4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-etoxi]-fenil]-tiofeno-2-carboxílico



- 5 Se combinaron éster etílico del ácido 3-[4-(2-amino-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (222 mg, 0,46 mmol) y CH_2Cl_2 (5 ml) y se agitó. Se añadieron trietilamina (128 μl , 0,92 mmol, 2 equiv.) y cloruro de isopropilsulfonilo (103 μl , 0,92 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (Hexano:acetato de etilo, 2:1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (59 mg, 30%): Fr (hexano:acetato de etilo, 1:1) = 0,4; espectro de masas (EI+): m/z 469 (M++1).

Ejemplo E-21

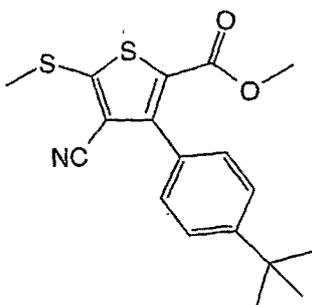
éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-trifluorometil-tiofen-2-carboxílico



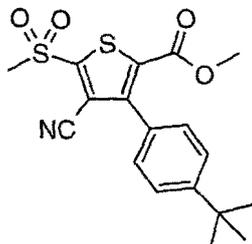
- 15 Se combinaron éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico (0,136 mmol) con ácido 4-terc-butil-fenil borónico (0,163 mmol), acetato de paladio (0,027 mmol), 1,1'-Bis(di-*i*-propilfosfino)ferroceno (0,027 mmol) y fluoruro potásico en DME a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía radial eluyendo con hexanos/cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (c, 4H, J = 21,7 Hz), 4,26 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 1,37 (s, 9H) y 1,21 (t, 3H, J = 7,3 Hz), RMN ^{19}F (CDCl_3) δ -57,2 ppm (s).

Ejemplo E-22

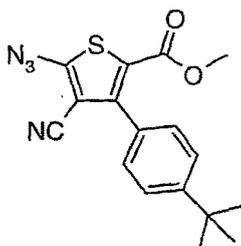
éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfanil-tiofeno-2-carboxílico



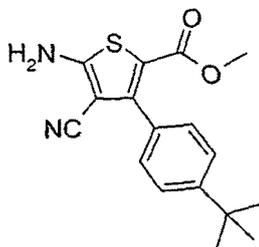
Usando un procedimiento similar a la preparación general 28, la preparación general 29, y el Ejemplo general E-1 se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo E-23**éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico**

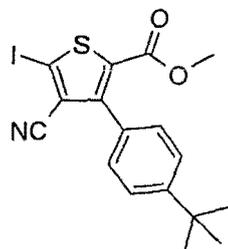
- 5 Se combinaron éster metílico del ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico (0,29 mmol) y cloruro de metileno y se añade ácido m-cloroperoxibenzoico (1,02 mmol del 80-85% tech.) y se calentó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo E-24**10 éster metílico del ácido 5-azido-3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-tiofeno-2-carboxílico**

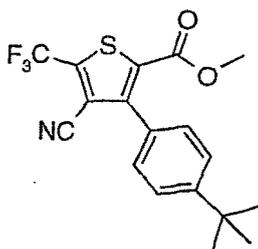
- 15 Se añadió azida sódica (1,4 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico (0,28 mmol) en DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se diluyó con éter dietílico y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,33 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo E-25**éster metílico del ácido 5-amino-3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-tiofeno-2-carboxílico**

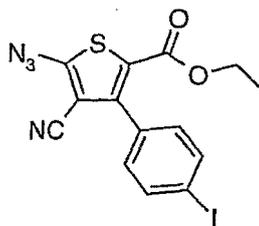
- 20 Se combinaron éster metílico del ácido 5-azido-3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-tiofeno-2-carboxílico (0,309 mmol) y THF a temperatura ambiente y se añadió una solución recién preparada en THF de Sml 0,1 M (0,93 mmol). La reacción se agitó durante 1 minuto y se interrumpió con una solución 2 M de carbonato sódico hasta que el pH era mayor de 9,0. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con carbonato sódico 2 M, agua y salmuera. Los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color oscuro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,36 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), EM observado (M+1) 315,1.
- 25

Ejemplo E-26**éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil-4-ciano-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico**

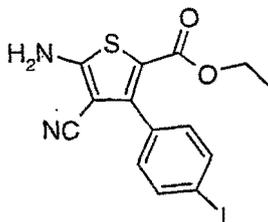
5 Se combinaron éster metílico del ácido 5-amino-3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-tiofeno-2-carboxílico (0,29 mmol) en acetonitrilo, se añadieron diyodometano (1,02 mmol) y nitrito de isoamilo (0,73 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 15 minutos, la reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La reacción se concentró, dando un aceite de color oscuro, se purificó por cromatografía radial sobre una placa de sílice de 2000 micrómetros eluyendo con 50/50 de cloruro de metileno/hexano y cloruro de metileno al 100%, y las fracciones deseadas se concentraron, dando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo E-27**éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico**

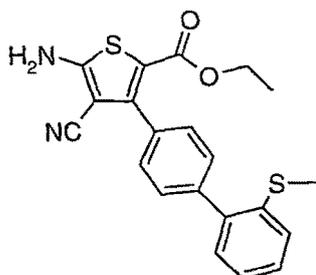
15 Se combinaron éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico (0,08 mmol) y DMF y se añadieron 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (0,164 mmol), bromuro cuproso (0,016 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 10 minutos, la reacción se enfrió, se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua y salmuera. Los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía radial sobre una placa de sílice de 1000 micrómetros eluyendo con cloruro de metileno/hexano, 3:1. Las fracciones deseadas se concentraron, proporcionando el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -57,06 ppm (s).

Ejemplo E-28**éster etílico del ácido 5-azido-4-ciano-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

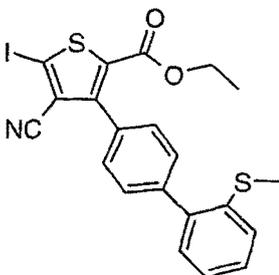
25 Usando un procedimiento de acuerdo sustancialmente con el procedimiento del ejemplo éster metílico del ácido 5-azido-3-(terc-butil-fenil)-4-ciano-tiofeno-2-carboxílico partiendo del compuesto éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metanosulfonyl-tiofen-2-carboxílico se proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo E-29**éster etílico del ácido 5-amino-4-ciano-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

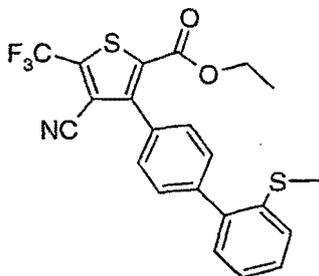
- 5 Usando un procedimiento sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del ejemplo éster metílico del ácido 5-amino-3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-tiofeno-2-carboxílico partiendo del compuesto éster etílico del ácido 5-azido-4-ciano-3-(4-yodo-fenil)-tiofen-2-carboxílico se proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo E-30**éster etílico del ácido 5-amino-4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico**

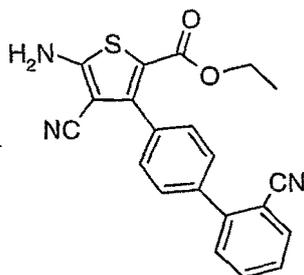
- 10 Se combinaron éster etílico del ácido 5-amino-4-ciano-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,829 mmol) en dioxano y se añadieron ácido 2-(metiltio)fenilborónico, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y 1,4 ml de una solución 2 M de carbonato sódico y se calentó a reflujo. Después de 3 horas, la purificación por cromatografía radial (placa de Si de 6000 micrómetros) eluyendo con acetato de etilo al 10-20%/cloruro de metileno proporcionó el compuesto del título:
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,19 (m, 8H), 5,26 (s, 2H), 4,17 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 2,38 (s, 3H), 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Hz), EM observado (M+1) 395,1.

Ejemplo E-31**éster etílico del ácido 4-ciano-5-yodo-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico**

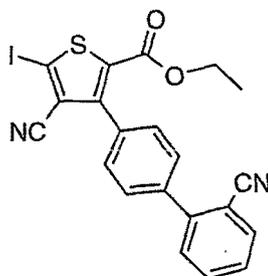
- 20 Usando un procedimiento sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-yodo-tiofen-2-carboxílico partiendo del compuesto éster etílico del ácido 5-amino-4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico se proporcionó el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,20 (m, 8H), 4,23 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 2,38 (s, 3H), 1,22 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo E-33**éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico**

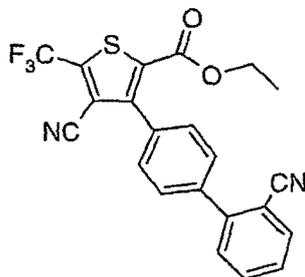
- 5 Usando un procedimiento sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico partiendo del compuesto, etílico del ácido 4-ciano-5-yodo-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico éster se proporcionó el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82-7,47 (m, 8H), 4,27 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 2,38 (s, 3H), 1,22 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo E-34**éster etílico del ácido 5-amino-4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico**

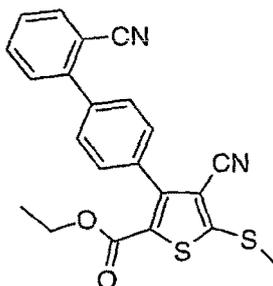
- 10 Usando un procedimiento sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de éster etílico del ácido 5-amino-4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico partiendo del compuesto éster etílico del ácido 5-amino-4-ciano-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico y ácido 2-(ciano)fenilborónico se proporcionó el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,44 (m, 8H), 5,29 (s, 2H), 4,16 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,17 (t, 3H, J = 7,3 Hz), EM observado (M-1) 372,0 y (M+1)+NH₃ 391,0.
- 15

Ejemplo E-35**éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico**

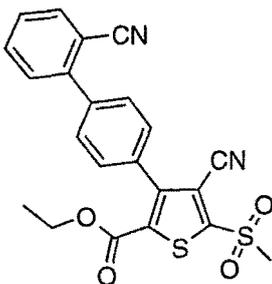
- 20 Usando un procedimiento sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico partiendo del compuesto éster etílico del ácido 5-amino-4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico se proporcionó el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,46 (m, 8H), 4,22 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,20 (t, 3H, J = 7,0 Hz), EM observado (M+1) +NH₃ 502.

Ejemplo E-36**éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico**

- 5 Usando un procedimiento sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico partiendo del compuesto del ejemplo E-35, éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico, se proporcionó el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82-7,47 (m, 8H), 4,27 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,3 Hz), RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -57,06 ppm (s), EM observado (M+1) +NH₃ 444,0.

Ejemplo E-3710 **éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

- 15 Se combinaron éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (400 mg, 1,13 mmol), ácido 2'-carbonitrilo-bifenil-borónico (907 mg, 4,1 mmol), carbonato de cesio (2,2 g, 6,75 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (130 mg, 0,11 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano/agua (4/1) y se calentaron a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno con agitación. Después de 24 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con 100 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La solución secada se filtró, se evaporó y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de tolueno/acetato de etilo (100/0 a 98/2), dando el compuesto del título con un rendimiento del 20% (91 mg). El análisis por HPLC fue del 96%.

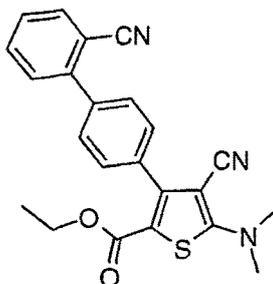
Ejemplo E-3820 **éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico**

Se preparó una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (200 mg, 0,49 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂, se enfrió a 0 °C y se añadió MCPBA (345 mg, 2,0 mmol). El baño de hielo

se retiró y la reacción se agitó durante una noche. Se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con NaHSO_3 acuoso al 10% (1 x 10 ml), agua (1 x 10 ml), NaHCO_3 saturado (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó, dando un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. Rendimiento = 95 mg (90%). EM (EN+, m/e) = 437 (M++1).

5 Ejemplo E-39

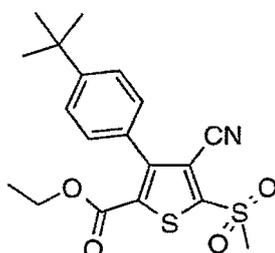
éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-dimetilamino-tiofeno-2-carboxílico



10 Se añadieron éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-metanosulfonyl-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol) a 3 ml de dimetilamina 2 N en THF y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se evaporaron, dando un sólido de color castaño que se usó sin purificación adicional. EM (EN+, m/e) = 402 (M++1); HPLC = 89%.

Ejemplo E-40

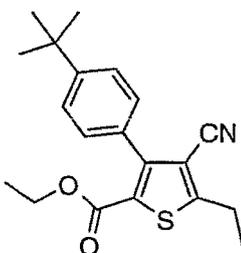
éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonyl-tiofeno-2-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo E-38 usando éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico.

Ejemplo E-41

éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



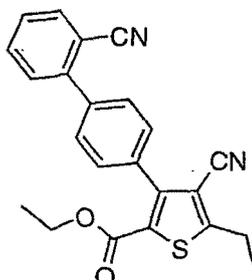
20 Se añadieron dietilcinc (1,0 M en hexanos, 16 ml, 16 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonyl-tiofeno-2-carboxílico (2,78 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 días. Se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con hielo seguido de 10 ml de NH_4Cl saturado. La mezcla se filtró a través de Celite® y el lecho de filtro se aclaró con 100 ml de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice con tolueno al 100%, dando el compuesto del título

25

en forma de un aceite transparente, 625 mg (66%). EM (FAB) = 341 (M+); HPLC = 98%.

Ejemplo E-42

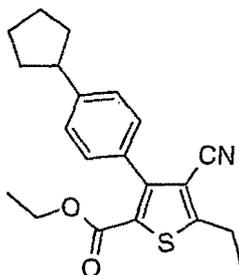
éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



- 5 Se preparó una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico (0,26 mmol), 2-yodobenzonitrilo (41 mg, 0,18 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,6 ml, 1,2 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (20 mg, 0,02 mmol) en 3 ml de dioxano y se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron.
- 10 Se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (100/0 a 3/1 de tolueno/EtOAc), dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento = 61 mg (91%). HPLC = 80%.

Ejemplo E-43

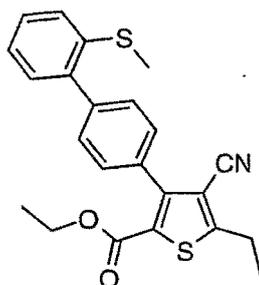
éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-ciclopentil-fenil)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo E-42 usando éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (393 mg, 1,28 mmol) y el 2-(4-ciclopentil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en bruto por calentamiento a reflujo durante 3,5 horas. Rendimiento = 185 mg (41%). HPLC = 91%.

Ejemplo E-44

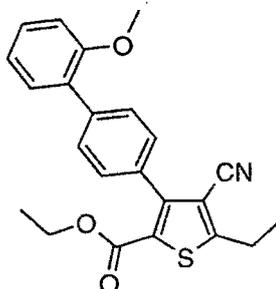
- 20 éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil)-tiofeno-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo E-37 usando éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (315 mg, 0,77 mmol) y ácido 2-tiometilfenilborónico (220 mg, 1,3 mmol). Rendimiento = 244 mg (78%). HPLC = 99%.

Ejemplo E-45

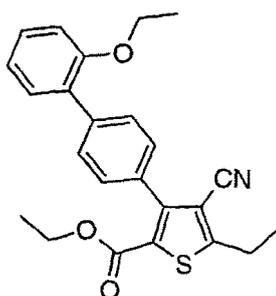
éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo E-37 usando éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (410 mg, 1,0 mmol) y ácido 2-metoxifenilborónico (280 mg, 1,75 mmol). Rendimiento = 333 mg (85%). HPLC = 99%.

Ejemplo E-46

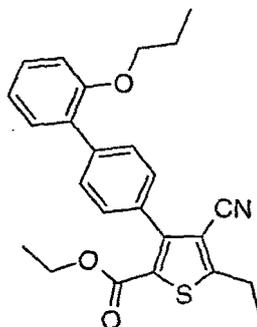
éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-etoxi-bifenil-4-il)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo E-37 usando éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (410 mg, 1,0 mmol) y ácido 2-etoxifenilborónico (300 mg, 1,81 mmol). Rendimiento = 314 mg (77%). HPLC = 99%.

Ejemplo E-47

éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-propoxi-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico

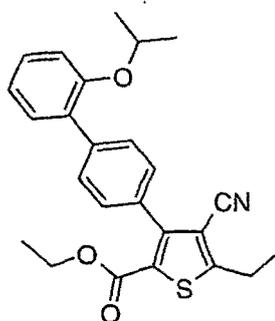


- 15 Se añadió K_2CO_3 (220 mg, 1,6 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-hidroxibifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico (200 mg, 0,53 mmol) en 2 ml de DMF seca a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se trató con yoduro de n-propilo (0,2 ml, 2 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se vertió en 25 ml de HCl 0,2 N frío. Se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases combinadas de EtOAc se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). Se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, dando un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice (1/9-1/3 de EtOAc/hexanos), dando el compuesto del título en forma de un sólido
- 20

de color castaño, 158 mg (71%). HPLC = 99%.

Ejemplo E-48

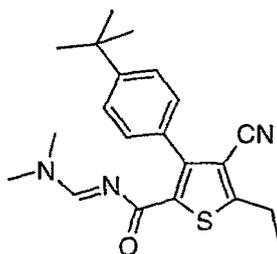
éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-propoxi-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo E-47 usando éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-hidroxi-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico (200 mg, 0,53 mmol) y yoduro de isopropilo. Rendimiento = 169 mg (76%). HPLC = 99%.

Ejemplo E-49

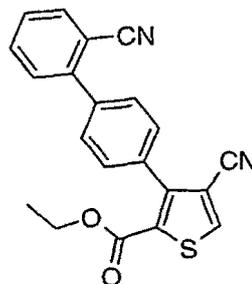
dimetilaminometilenoamida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



- 10 Se preparó una solución de amida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (270 mg, 0,86 mmol) en 4 ml de dimetoximetil-dimetilamina seca y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, se dejó que 1 ml de disolvente destilara de la reacción, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con 10 ml de hexanos, el producto de color amarillo resultante se retiró por destilación y se lavó con 5 ml de hexanos. El sólido se secó al vacío durante una noche, dando 261 mg (82%) del compuesto del título. EM (EN+, m/e) = 368 (M++1).
- 15

Ejemplo E-50

éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico

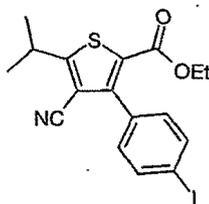


- 20 Se añadió NaBH₄ (10 mg, 0,26 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico (95 mg, 0,22 mmol) en 2 ml de EtOH a 0 °C. El baño de hielo se retiró y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron 10 mg más de NaBH₄ y se agitó durante 30 minutos más. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se extrajo con 50 ml de 1/9 de MeOH/CH₂Cl₂. Se evaporaron y

se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (100/0 a 90/10 de tolueno/EtOAc), dando 44 mg (56%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. HPLC = 94%.

Ejemplo E-51

éster etílico del ácido 4-ciano-5-isopropil-3-(4-yodo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



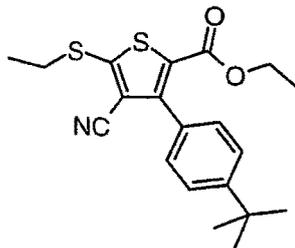
5

Se añadió gota a gota una solución de isopropilcinc (ZnCl₂ 1 M en Et₂O (10,5 ml) e isopropilcinc 2 M en THF (10,5 ml) mezclada previamente a 10 °C en una atmósfera de N₂) a una suspensión en agitación mecánica de éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-yodo-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (1,5 g, 3,5 mmol) y cloruro de 1,3-bis-(difenilfosfino)propano níquel (II) (380 mg, 0,71 mmol) en THF seco (35 ml) y la mezcla resultante se calentó 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron al vacío. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10-80%/hexano), proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 25%: Espectro de masas (EI+): m/z 426 (M++1).

10

Ejemplo E-52

éster etílico del ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico



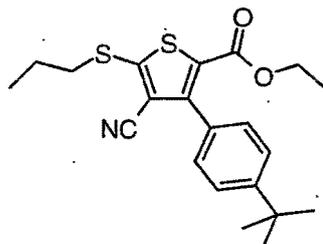
15

Se combinaron éster etílico del ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,14 mmol), etanotiol (0,28 mmol), terc-butóxido sódico (0,21 mmol) y (R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0,015 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,007 mmol) en 2 ml de tolueno y se calentaron a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno con agitación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y los disolventes se evaporaron al vacío. Se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1/3 de acetato de etilo/hexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento cuantitativo). Espectro de masas (m/e): 374 (M+1).

20

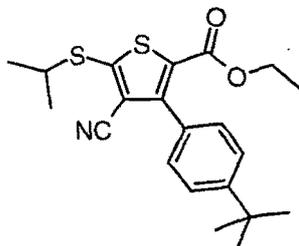
Ejemplo E-53

éster etílico del ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-propilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico

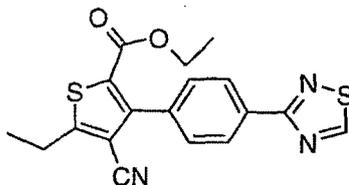


25

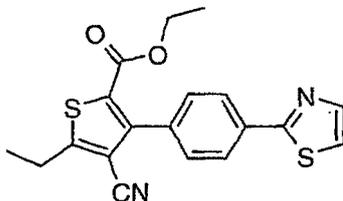
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-52, éster etílico del ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico proporcionando el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 388 (M+1).

Ejemplo E-54**éster etílico del ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-isopropilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

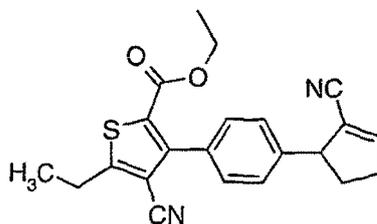
- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-52, éster etílico del ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 388 (M+1).

Ejemplo E-55**éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-[1,2,4]-tiadiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

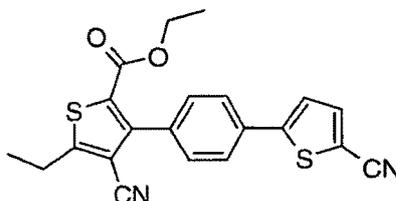
- 10 Se añadió DME (3 ml) a una mezcla de 3-[4-(4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[1,2,4]tiadiazol (0,066 g, 0,23 mmol), éster etílico del ácido 4-ciano-3-yodo-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (0,071 g, 0,20 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno paladio (II) (1:1) y diclorometano (0,009 g, 0,01 mmol) y fluoruro de cesio (0,103 g, 0,68 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 3 h. Se enfrió y se añadieron hielo-agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua (3 x) y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida sobre Celite®. Se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con en primer lugar 10:1 de hexanos-acetato de etilo, después 5:1, dando 0,06 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 370 (M+1).

Ejemplo E-56**éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-tiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

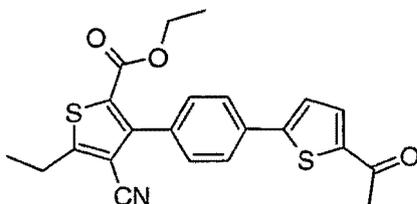
- 25 Se añadió una solución de 2-(tributylestannil)tiazol (0,565 g, 1,51 mmol) en tolueno seco (2 ml) a una mezcla de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-bromo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,5 g, 1,37 mmol) y *tetraquis*(trifenil-fosfina) paladio (0) (0,158 g, 0,14 mmol) en tolueno seco (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 110 °C durante 3 h. Se concentró a presión reducida sobre Celite® y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 9:1 de hexanos-acetato de etilo, y después con 5:1. El producto se lavó, se obtuvo de este modo con 1:2 de éter dietílico-hexanos, dando 0,303 g del producto del título puro. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 369 (M+1).

Ejemplo E-57**(R,S) éster etílico del ácido 4-ciano-3-[4-(2-ciano-ciclopent-2-enil)-fenil]-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

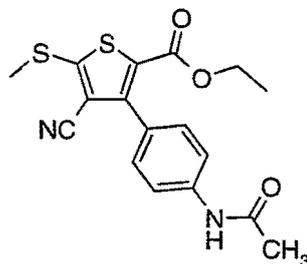
5 Se añadió DMF seca (4 ml) a una mezcla de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-trifluorometanosulfonyloxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 2,3 mmol), dicloro (bistrifenilfosfina)paladio (II) (0,160 g, 0,22 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,105 g, 0,25 mmol), bromuro de litio (0,380 g, 4,38 mmol) y bicarbonato sódico sólido (0,385 g, 4,58 mmol) en una atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de 1-cianociclopenteno (0,4 ml). La mezcla se calentó a 150 °C y se agitó durante una noche. Se enfrió, se añadieron acetato de etilo y HCl 1,2 M y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con más cantidad de HCl 1,2 M (3 x) y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío sobre Celite®. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 10 4:1 de hexanos-acetato de etilo; 1:1 de hexanos-acetato de etilo, y acetato de etilo al 100%, dando 0,160 g del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros contaminado con el producto descarboxilado: Espectro de masas IEN positiva (m/z) 377 (M+1), 394 (M+18).

15 Ejemplo E-58**éster etílico del ácido 4-ciano-3-[4-(5-ciano-tiofen-2-il-fenil)-5-etil tiofeno-2-carboxílico**

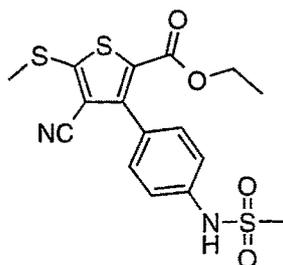
20 Se mezcló éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-bromo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (1 equiv.), ácido 5-ciano-2-tiofeno borónico (1,8 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,09 equiv.). Se añadieron DME (3 ml), etanol (1,5 ml), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,55 ml) y se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (2 mm de placas de gel de sílice) eluyendo con un gradiente de hexanos-acetato de etilo (4:1), dando 0,052 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 393 (M+1), 410 (M+18).

Ejemplo E-59**25 ácido 3-[4-5-acetil-tiofen-2-il)-fenil]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, éster etílico**

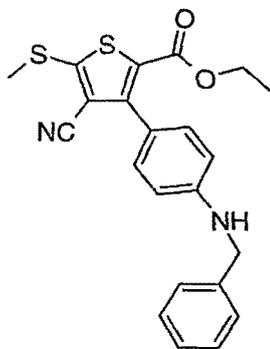
30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo E-58 usando ácido 5-acetil-2-tiofeno borónico y agitación durante 24 h. Se concentró y se purificó por TLC preparativa (2 mm de placas de gel de sílice) eluyendo con hexanos-acetato de etilo (3:1; 2:1), dando 0,042 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 410 (M+1).

Ejemplo E-61**Éster etílico del ácido 3-(4-acetilaminofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

- 5 Se combinaron éster etílico del ácido 3-(4-aminofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,1 g, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó. Se añadieron trietilamina (1,5 equiv.) y cloruro de acetilo (1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secó sobre NaSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía (4:1 de hexano:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (0,125 g, rendimiento del 90%): EM (EN+, m/e): 361 (M+1).

10 Ejemplo E-62**éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

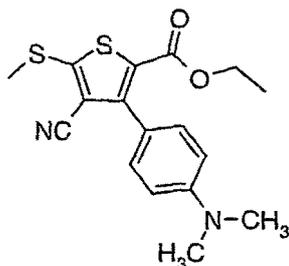
- 15 Se combinaron éster etílico del ácido 3-(4-aminofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,1 g, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó. Se añadieron trietilamina (1,5 equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secó sobre NaSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía (4:1 de hexano:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (0,028 g, Rendimiento del 25%): EM (EN+, m/e): 397 (M+1).

Ejemplo E-63**20 éster etílico del ácido 3-(4-bencilamino-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico****Etapas 1**

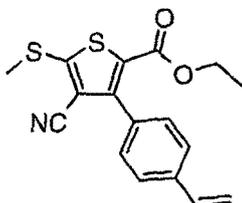
- 25 Se combinó éster etílico del ácido 3-(4-aminofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,1 g, 1,0 equiv.) en MeOH (5 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 4 Å de tamices moleculares (0,04 g) y benzaldehído (2,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche. Se filtró a través de celite y se evaporó a sequedad.

Etapa 2

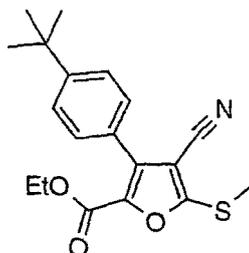
El producto en bruto anterior se combinó en una mezcla de MeOH (3,0 ml) y ácido acético (6,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió NaCNBH₃ (1,1 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secó sobre NaSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía (4:1 de hexano:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (0,030 g, rendimiento del 25%): EM (EN+, m/e): 409 (M+1).

Ejemplo E-64**éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-metilamino-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

Se combinó éster etílico del ácido 3-(4-aminofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,1 g, 1,0 equiv.) en CH₃CN (8,0 ml) y se agitó. Se añadieron gota a gota carbonato potásico (4,0 equiv.) y yoduro de metilo (1,5 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secó sobre NaSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía (2:1 de hexano:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (0,007 g, rendimiento del 7%). EM (EN+, m/e): 333 (M+1).

Ejemplo E-65**éster etílico del ácido 4-ciano-5-metilsulfanil-3-(4-vinil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

Se combinó éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-yodo-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,1 g, 1,0 equiv.) en THF (5,0 ml) y se agitó. Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (1%), tributilvinil-estannano (0,9 equiv.) y LiCl. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Se concentró a sequedad, se lavó con hexano para retirar el exceso de estannano, se añadió agua y el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,04 g, rendimiento del 38%). EM (EN+, m/e): 330 (M+1).

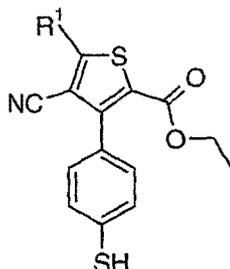
Ejemplo E-66**éster metílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-furan-2-carboxílico**

Se añadió gota a gota una solución del bromoacetato de etilo (2,13 ml, 19,17 mmol) en THF (10 ml) a una solución a -78 °C de la hexametilsililamida de litio (1 M, 21 ml, 20,7 mmol) en THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos y se trató gota a gota con una solución de 2-(4-terc-butil-benzoil)-3,3-bis-metilsulfanil-acrilonitrilo (2,25 g, 7,67 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a TA durante 6 h. Se vertió en una

solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:9) proporcionó el compuesto del título (1 g, 38%): Espectro de masas (M+1) = 344.

Ejemplo General E-67

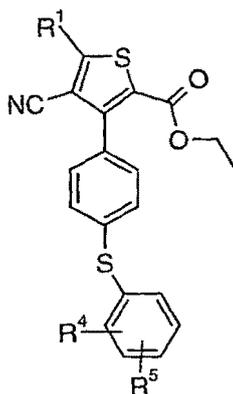
éster etílico del ácido 4-ciano-5-R¹-3-(4-mercaptofenil)-tiofeno-2-carboxílico



Se puso NaH (dispersado al 95% en aceite, 0,222 g, 8,9 mmol) en un matraz seco de 2 bocas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió THF seco (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota triisopropil-silanotiol (1,91 ml, 8,9 mmol) y se agitó a 0 °C durante 15 min y después durante 5 min a 23 °C. Se añadió la mezcla de reacción a una solución caliente de éster etílico del ácido 4-ciano-5-R¹-3-(4-bromo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (2,5 g, 6,85 mmol) y *tetraquis* (trifenilfosfina)paladio (0) (0,79 g, 0,68 mmol) en tolueno seco (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h y a 23 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió fluoruro de tetra n-butil amonio (solución 1 M en THF, 7,ml) y se agitó durante 45 min a 0-5 °C. Después, se añadió ácido acético glacial (5 ml) y la agitación continuó durante 5-10 min. Se añadieron acetato de etilo y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío sobre Celite®. Se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 10:1 de hexanos-acetato de etilo, dando 1,19 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: Espectro de masas IEN negativa (m/z): 316 (M-1).

Ejemplo General E-68

éster etílico del ácido 4-ciano-5-R¹-3-(4-mercapto-R⁴, R⁵-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



Se añadió una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-5-R¹-3-(4-mercaptofenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,106 g, 0,33 mmol) en DMF (0,5 ml) a una suspensión del haluro de arilo apropiado (0,37 mmol) y carbonato potásico (0,67 mmol) en DMF (1,5 ml) en una atmósfera de argón y se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h. Se enfrió y se añadió éter dietílico. Se lavó con HCl 1 M (x 3) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico-sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío sobre Celite®. Se purificaron usando cartuchos SPE Strata® (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de hexanos-acetato de etilo (15:1 a 1:1).

Usando un procedimiento similar al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo general E-68, se prepararon los siguientes compuestos:

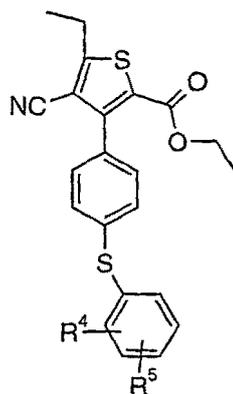
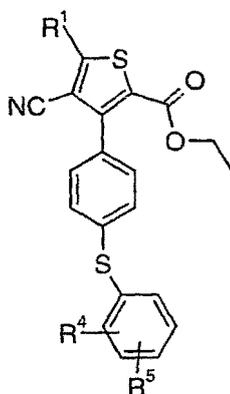


Tabla E-1

R ⁵ es hidrógeno		
Nº	R ⁴	Datos
E-68A	2-ciano	Espectro de masas (m/z): 419(M+1), 441(M+23)
E-68B	4-ciano	Espectro de masas (m/z): 419(M+1), 441(M+23)
E-68C	2-ciano-5-fluoro	Espectro de masas (m/z): 454 (M+18), 459 (M+23)
E-68D	2-ciano-4-fluoro	Espectro de masas (m/z): 454 (M+18), 459 (M+23)

Ejemplo General E-695 **éster etílico del ácido 4-ciano-5-R¹-3-(4-mercapto-R⁴, R⁵-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

10 Usando un sintetizador automático Trident® (Argonaut), se añadió el tiol apropiado (R⁴,R⁵-feniltioéter) (1,02 mmol) en dioxano (1 ml) a una mezcla de éster etílico del ácido 3-(4-(Bromofenil)-4-ciano-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico (0,25 g, 0,68 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,158 g, 0,14 mmol) y carbonato de cesio (0,031 g, 0,95 mmol) en dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno en un recipiente de reacción Trident® usando la estación de trabajo Trident®. La reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 16 h en un sintetizador automático Trident®. Se recogió automáticamente usando acetato de etilo. Se concentró al vacío sobre Celite® y se purificó usando tubos de destellos Triconex® eluyendo con hexanos-acetato de etilo.

15 Usando un procedimiento similar al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo general E-69, se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla E-2:

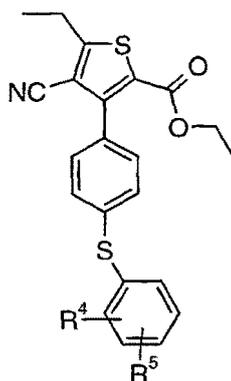


Tabla E-2

R ⁵ es hidrógeno		
Nº	R ⁴	Datos
E-70	2-metoxi	Espectro de masas (m/z): 424(M+1), 446(M+23)
E-71	H	Espectro de masas (m/z): 394(M+1), 416(M+23)
E-72	2-cloro	No ioniza *
E-73	3-cloro	No ioniza *
E-74	4-cloro	No ioniza *
E-75	3-metoxi	Espectro de masas (m/z): 424 (M+1), 446 (M+23)
E-78	4-metoxi	Espectro de masas (m/z): 424 (M+1), 446 (M+23)

* La estructura se confirmó por la transformación posterior en el ácido

5 Usando un procedimiento similar al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo general E-68 o el ejemplo general E-69, se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla E-3:

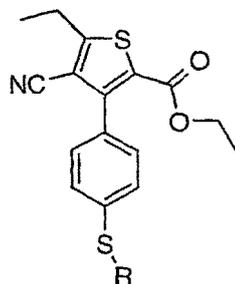
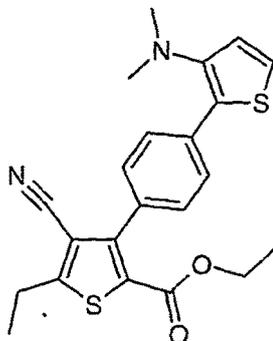
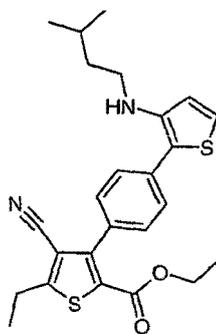


Tabla E-3

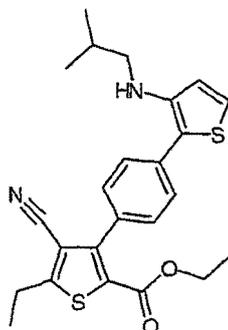
Nº	R	Procedimiento	Datos
E-79	n-propilo	E-69	Espectro de masas (m/z): 360(M+1), 382(M+23)
E-80	ciclopentilo	E-69	Espectro de masas (m/z): 386(M+1), 408(M+23)
E-80A	2-(4-piridil)etilo	E-69	
E-80B	2-(2-piridil)etilo	E-69	Espectro de masas (m/z): 423(M+1), 445(M+23)
E-80	4-piridilo	E-68	Espectro de masas (m/z): 395 (M+1)

Ejemplo E-81**éster etílico del ácido 4-ciano-3-[4-(3-dimetilamino-tiofen-2-il)-fenil]-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

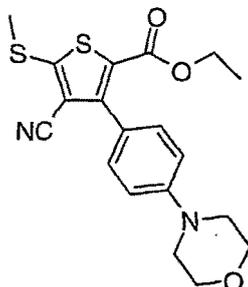
Se preparó con el procedimiento descrito en la bibliografía Sznajdman M. L.; Meade E. A.; Beauchamp, L. M.; Russell, R.; Tisdale, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 5, 565-568. Una mezcla de éster etílico del ácido 3-[4-(3-amino-tiofen-2-il)-fenil]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (0,05 g, 0,131 mmol), paraformaldehído (0,041 g, 1,31 mmol), cianoborohidruro sódico (0,026 g, 0,393 mmol) y ácido acético (0,02 ml, 0,262 mmol) en acetonitrilo seco (1 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 3 h, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 1:2 de acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto del título (0,033 g, 61%). Espectro de masas (m/e): 411 (M+1). RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,19 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); 1,44 (t, 3 H, J = 7,5 Hz); 2,71 (s, 6 H); 3,09 (c, 2 H, J = 7,5 Hz); 4,20 (c, 2 H, J = 7,2 Hz); 6,97 (d, 1 H, J = 5,4 Hz); 7,19 (d, 1 H, J = 5,6 Hz); 7,38-7,43 (m, 2 H); 7,81-7,86 (m, 2 H).

Ejemplo E-82**éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-[4-[3-(3-metil-butilamino)-tiofen-2-il]-2-carboxílico**

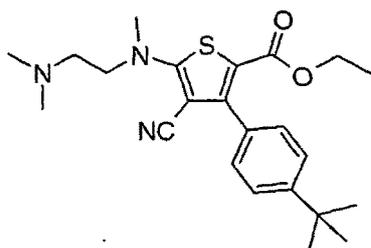
Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (0,039 g, 0,183 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido 3-[4-(3-amino-tiofen-2-il)-fenil]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (0,050 g, 0,131 mmol), 3-metil butanal (0,016 ml, 0,144 mmol) y ácido acético (0,08 ml, 0,131 mmol) en dicloroetano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 1:7 de EtOAc/Hexano para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, 44%). Espectro de masas (m/e): 453 (M+1). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,93 (d, 6 H, J = 5,5 Hz); 1,22 (t, 3 H, J = 6,9 Hz); 1,42-1,53 (m, 5 H); 1,62-1,73 (m, 1 H); 3,06-3,21 (m, 4 H); 4,22 (c, 2 H, J = 7,3 Hz); 6,80 (d, 1 H, J = 5,6 Hz); 7,20 (d, 1 H, J = 5,6 Hz); 7,26-7,44 (m, 2 H); 7,47-7,59 (m, 2 H).

Ejemplo E-83**éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-{4-[3-(3-metil-butilamino)-tiofen-2-il]-2-carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-82 usando isobutiraldehído. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 1:7 de EtOAc/Hexano para proporcionar el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 439 (M+1). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,95 (d, 6H, J = 6,5 Hz); 1,22 (t, 3 H, J = 6,7 Hz); 1,44 (t, 3 H, J = 7,6 Hz); 1,85 (sp, 1 H, J = 6,8 Hz); 2,99 (d, 2 H, J = 6,5 Hz); 3,10 (c, 2 H, J = 7,7 Hz); 4,22 (c, 2 H, J = 6,9 Hz); 6,77 (d, 1 H, J = 5,6 Hz); 7,20 (d, 1 H, J = 5,2 Hz); 7,45-7,48 (m, 2 H); 7,57-7,61 (m, 2 H).

10 Ejemplo E-84**éster etílico del ácido 4-ciano-5-metilsulfanil-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

15 Se combinaron éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol), morfolina (20 μl, 0,23 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,5 mg, 0,006 mmol), carbonato de cesio (53 mg, 0,16 mmol) y (+)-BINAP (5,4 mg, 0,009 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) y se agitaron a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) eluyendo con 1:3 de acetato de etilo:hexano, proporcionando el compuesto del título (22 mg, 49%): RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,37 (d, 2H, J = 8,9); 6,99 (d, 2H, J = 8,9); 4,22 (c, 2H, J = 7,2); 3,89 (m, 4H); 3,28 (m, 4H); 2,71 (s, 3H); 1,24 (t, 3H, J = 7,2).

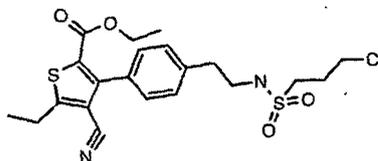
20 Ejemplo E-85**éster etílico del ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-tiofeno-2-carboxílico**

Se añadió N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina (1,21 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfanil-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo A-4) (0,061 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con hielo-agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (rendimiento del 90%). (EI+): m/z 414 (M++1).

Ejemplo E-86

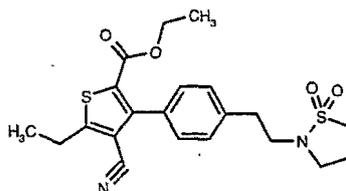
5 éster etílico del ácido 3-{4-[2-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-etil]fenil}-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación del Ejemplo E-55 usando boronato, {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 3-cloropropano-1-sulfónico, y agitación durante 2 h a 90 °C. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 2:1 de hexanos-acetato de etilo, obteniendo 0,078 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 469 (M+1), 486 (M+18), 461 (M+23).

Ejemplo E-87

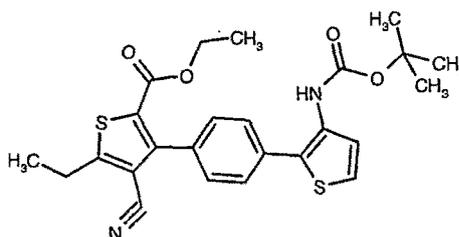
éster etílico del ácido 4-ciano-3-{4-[2-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-etil]fenil}-5-etil-3-(4-[1,2,4]-tiadiazol-2-il-fenil)-tiofen-2-carboxílico



15 Se obtuvo el compuesto del título en la misma reacción del Ejemplo E-86. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 1:1 de hexanos-acetato de etilo, obteniendo 0,148 g. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 433 (M+1), 450 (M+18), 455 (M+23).

Ejemplo E-88

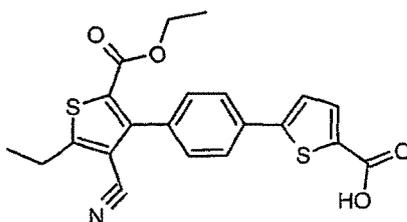
20 éster etílico del ácido 3-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-tiofen-2-il)fenil]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación del Ejemplo E-56 usando el material de la Preparación 66 y agitación durante 4 h. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente (10:1 a 1:1) de hexanos-acetato de etilo, dando 0,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 505 (M+23).

Ejemplo E-89

éster etílico del ácido 3-[4-(5-carboxi-tiofen-2-il-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



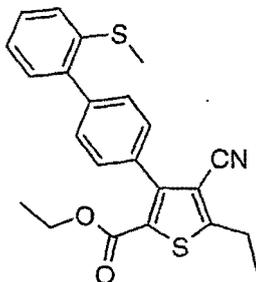
5 Se mezclaron éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-bromo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,2 g, 0,55 mmol), ácido 5-(dihidroxiboril)-2-tiofeno carboxílico (0,104 g, 1,0 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,063 g, 0,05 mmol). Se añadieron DME (3 ml), etanol (1,5 ml), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,55 ml) y se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y una solución 1 M de NaOH y las fases se separaron. El compuesto deseado apareció en ambas fases. El producto orgánico y las fases acuosas se acidificaron y se concentraron por separado, dando 0,212 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 412 (M+1), 434 (M+23).

Ejemplo E-90

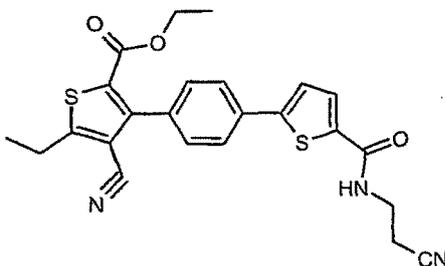
10 éster etílico del ácido 3-(4-Bromo-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



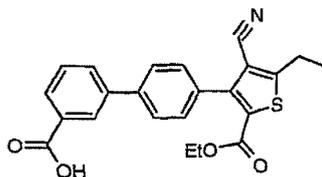
15 Se añadieron éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (268,1 g, 0,8 mol) y ácido 4-bromofenilo borónico (173,5 g, 0,86 mol), a una solución de diacetato de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (7,00 g, 0,008 mol) en acetonitrilo (1,9 l) en un matraz de fondo redondo de 5000 ml, con 3 bocas equipado con un agitador situado en la parte superior, una sonda de temperatura interna, un manto de calentamiento y un condensador enfriado con glicol equipado con una entrada de nitrógeno. Se añadió una solución de carbonato sódico (169,6 g, 1,6 mol) en agua (1,3 l) y el contenido del reactor se agitó a temperatura ambiente mientras se barría el espacio vacío con nitrógeno durante 10 min. El aparato de reacción se configuró para una derivación de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 73 °C. Se observó que el análisis por HPLC indicó un consumo sustancial (>98%) de ácido 4-bromofenil borónico y éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (caudal: 1,5 ml/min; detección: 210 nm; fase móvil: isocrática, 65/35 (v/v) de acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; columna: Zorbax® SB-Fenilo; 4,6 mm x 25 cm; 5 micrómetros a 35 °C). La mezcla se enfrió a 23 °C y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con metil *t*-butil éter (300 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite. El aceite se disolvió en una mezcla de heptano (500 ml) y metil *t*-butil éter (500 ml). Esto dio como resultado la separación de una fase acuosa inmiscible. La fase acuosa (100 ml) se separó, se extrajo con metil *t*-butil éter y se descartó. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite. El aceite se disolvió en una mezcla de heptano (500 ml) y metil *t*-butil éter (300 ml) y la solución se transfirió a un matraz configurado para destilación atmosférica a 83 °C. La destilación continuó hasta la destilación a 83 °C y la presión atmosférica se detuvo. La solución resultante se enfrió a 30 °C y se sembró con éster etílico del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, y la mezcla se enfrió adicionalmente a 18 °C. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con heptano (3 x 100 ml). La torta resultante se secó al aire y se transfirió a una estufa de vacío (40 °C), proporcionando el compuesto del título (263 g, rendimiento del 90,4%). Si se desea una purificación adicional como se indica a continuación para el compuesto del título puede hacerse añadiendo éster etílico del ácido 3-(4-Bromo-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (367 g, 1,007 mol) y heptano (700 ml) en un matraz de fondo redondo de 5000 ml, con 3 bocas equipado con un agitador situado en la parte superior, una sonda de temperatura interna y una entrada de nitrógeno. El contenido del reactor se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se aclaró con heptano (100 ml). La torta resultante se secó al vacío a 25 °C, proporcionando 346,9 g (recuperación del 94,5%) de más cantidad de éster etílico del ácido 3-(4-bromo-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico purificado (263 g, rendimiento del 90,4%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,58 (d, 2H, J = 8,4); 7,29 (d, 2H, J = 8,7); 4,21 (c, 2H, J = 7,2); 3,09 (c, 2H, J = 7,5); 1,43 (t, 3H, J = 7,5); 1,22 (t, 3H, J = 7,2).

Ejemplo E-91**éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico**

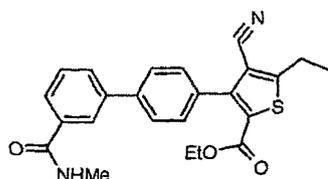
Se combinaron carbonato potásico (54,4 g, 0,3937 moles, 2,1 equiv.) y agua (1,32 l) en un matraz de 3 l con 3 bocas
 5 equipado con un agitador situado en la parte superior. A la solución de carbonato resultante se le añadió ácido 2-tiometilfenil borónico (34,65 g, 0,206 moles, 1,1 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió Darco G-60 (7 g) y se agitó durante 15 min más a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el filtrado se añadió en un matraz de 5 l con 3 bocas equipado con un agitador situado en la parte superior, un manto de calentamiento, un termopar, un condensador y una entrada de nitrógeno. Se añadieron negro de paladio 0,7 g
 10 (0,0658 mmol) y acetato de etilo (250 ml) y el espacio vacío se barrió con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos. Se añadieron éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-bromo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (68,3 g, 0,1875 moles, 1,0 equiv.) y acetato de etilo (250 ml) y la mezcla se agitó para disolver el éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-bromo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico. El matraz se configuró para una derivación de nitrógeno a través de un burbujeador y se calentó a reflujo a 70,5 °C hasta la depleción sustancial de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-bromo-fenil)-tiofeno-2-carboxílico. HPLC (fase móvil = al 27% de TFA al 0,1% en agua, ACN al 73%, 1,5 ml/min, isocrática; Columna = Zorbax SB-Fenil 5 µm 4,6 mm x 25 cm a 35 °C; detección UV a 210 nm). La mezcla se enfrió a 60 °C y se filtró para retirar el negro de paladio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se separaron, dando un sólido. El sólido se disolvió en etanol caliente (75 °C) (600 ml) y se transfirió la solución resultante a un matraz de 1 l equipado con un agitador situado en la parte superior, un condensador y un termopar. La solución se enfrió a 65 °C, se sembró con éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico, y se enfrió adicionalmente a 18 °C. El precipitado resultante se filtró y se aclaró con etanol frío (10 °C). Los sólidos se secaron al vacío a 50 °C, lo que proporcionó el compuesto del título (68,0 g, rendimiento del 89,0%). HPLC = 98,1%. (fase móvil = al 27% de TFA al 0,1% en agua, CN al 73%, 1,5 ml/min, isocrática; Columna = Zorbax SB-Fenil 5 µm 4,6 mm x 25 cm a 35 °C; detección UV a 210
 25 nm).

Ejemplo E-92**éster etílico del ácido 4-ciano-3-{4-[5-(2-ciano-etilcarbamoil)-tiofen-2-il]-fenil}-5-etil tiofeno-2-carboxílico**

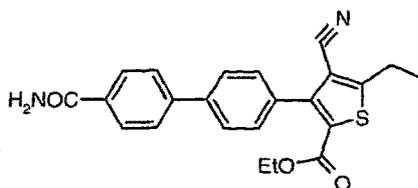
Se añadieron cloruro de oxalilo (0,011 ml) a una mezcla de Ejemplo E-89 (0,042 g) y DMF (una gota) en diclorometano (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitaron a 0 °C durante 10 min seguido de agitación a 23 °C durante 5 min. Se añadió más cantidad de cloruro de oxalilo (0,003 ml) y se agitó hasta que la solución se volvió transparente. Se evaporó en un flujo de nitrógeno y se añadió diclorometano (2 ml) seguido de Et₃N (0,048 g) y 3-aminopropionitrilo, sal fumarato (0,022 g) a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró y se agitó durante 15 min. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío, dando 0,016 g del producto deseado. RMN 1H (acetona-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 8,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,59-7,55 (m, 3H); 4,20 (c, J = 7,1 Hz, 2H); 3,66 (c, J = 6,3 Hz, 2H); 3,14 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 2,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 1,43 (t, J = 7,7 Hz, 3H); 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo E-93**éster etílico del ácido 3-(3'-carboxi-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

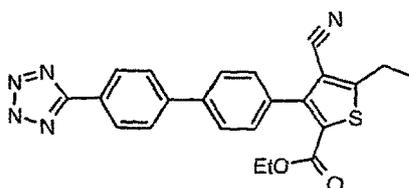
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo general A-9, etapa 1, usando ácido 3-carboxifenil borónico. A la reacción en bruto se le añadió acetato de etilo y se lavó vigorosamente con NaOH acuoso 1 M. La fase orgánica combinada se lavó con acetato de etilo y la fase acuosa se acidificó con HCl acuoso, y el sólido que precipitó se filtró. Las aguas madre se extrajeron en su totalidad y se combinaron con el sólido. Todo el residuo se purificó con un cartucho de HLB de fase inversa, dando 0,132 g del compuesto deseado. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 406 (M+1).

10 Ejemplo E-94**éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(3'-metilcarbamoil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico**

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo E-92, usando éster etílico del ácido 3-(3'-Carboxi-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico y metil amina (solución 2 M de THF). El residuo en bruto obtenido después del tratamiento acuoso se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 419 (M+1).

Ejemplo E-95**éster etílico del ácido 3-(4'-carbamoil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-188, usando el material del Ejemplo E-15 (0,055 g) y ácido 4-aminocarbonilfenil borónico (0,026 g), dando 0,030 g del producto deseado. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 405 (M+1).

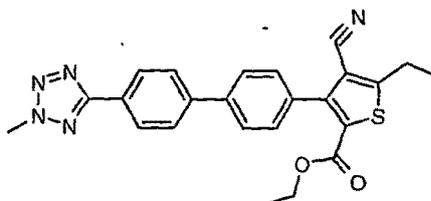
Ejemplo E-96**éster etílico del ácido 4-Ciano-5-etil-3-[4'-(1(2)H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico**

25

- 5 Se suspendió azida sódica (0,039 g) en acetonitrilo (0,5 ml) y se añadió tetracloruro de de silicio (solución 1,0 M en diclorometano, 0,20 ml) seguido del material del Ejemplo E-95 (0,088 g) en acetonitrilo (1,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se enfrió, se añadió acetato de etilo y agua, y se separó. La fase acuosa se extrajo en su totalidad con acetato de etilo, la fase orgánica se secó (sulfato sódico anhidro) y se evaporó sobre Celite®. Se purificó usando un cartucho de gel de sílice Strata®, dando 0,040 g del compuesto del título. Espectro de masas IEN negativa (m/z): 428 (M-1).

Ejemplo E-97

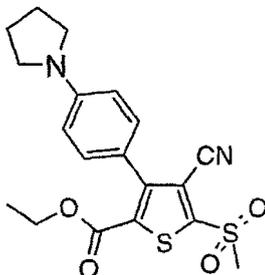
éster etílico del ácido 4-Ciano-5-etil-3-[4'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



- 10 Se añadió yoduro de metilo (0,016 g) a una suspensión de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4'-(1(2)H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico (0,025 g) y carbonato de cesio (0,019 g) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y HCl acuoso 1,2 M y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con más cantidad de HCl y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico anhidro) y se concentraron al vacío. Se purificaron usando un cartucho de gel de sílice Strata® eluyendo con un gradiente de hexanos-acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,0016 g), con una cantidad menor de del regioisómero 1-metilo. RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,85-7,72 (m, 4H); 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,42 (s, 3H); 4,23 (c, J = 7 Hz, 2H); 3,11 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,45 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,23 (t, J = 6,7 Hz, 3H).
- 15

Ejemplo E-98

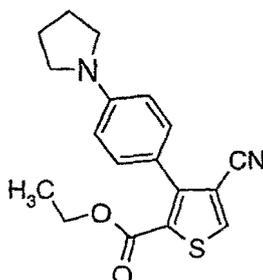
- 20 éster etílico del ácido 3-(4-Pirrolidin-1-il-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico



- 25 Se añadió MCPBA (4,80 g, 8,0 equiv.) a una solución de éster etílico del ácido 3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (1 g, 2,7 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre K₂CO₃ y se filtró. Na₂SO₄ (1 g) y CS₂ (exceso de aproximadamente 2 ml) y se agitó a t.a. durante 1 h. Se controló por t.l.c. la ausencia de material de partida (hex:AcOEt, 3:1). La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó, dando un sólido que se usó sin purificación adicional. Rendimiento del 82%. EM (EN+, m/e) = 405 (M++1).

Ejemplo E-99

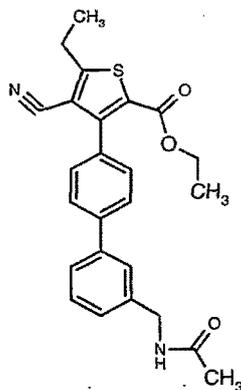
éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-50 usando éster etílico del ácido 3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonyl-tiofeno-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 327 (M+1).

Ejemplo E-100

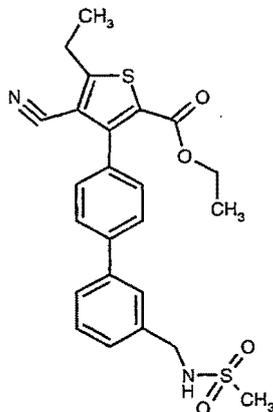
5 éster etílico del ácido 3-[3'-(acetilamino-metil)-bifenil-4-il]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



10 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,2 equiv.) a una solución de éster etílico del ácido 3-(3'-aminometilbifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (1 equiv.) (preparada siguiendo el Ejemplo general A-9, Etapa 1) y base de 1,2 equiv. de trietil amina en diclorometano a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agitó durante 48 h, se añadió HCl acuoso 1,2 M y las fases se separaron. El disolvente se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos-acetato de etilo.

Ejemplo E-101

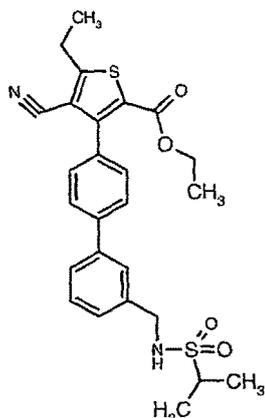
éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[3'-(metanosulfonylamino-metil)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



15 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (1,2 equiv.) a una solución de éster etílico del ácido 3-(3'-aminometil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (1 equiv.) (preparada siguiendo el Ejemplo general A-9, Etapa 1) y la base (1,2 equiv. de trietil amina) en diclorometano a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agitó durante 48 h, se añadió HCl acuoso 1,2 M y las fases se separaron. El disolvente se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos-acetato de etilo.

20 Ejemplo E-102

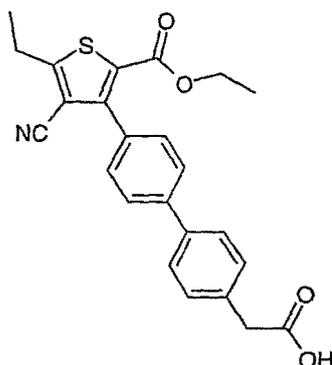
éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[3'-[(propano-2-sulfonylamino-metil)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



- 5 Se añadió gota a gota cloruro de 2-propanosulfonilo (1,2 equiv.) a una solución de éster etílico del ácido 3-(3'-aminometil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (1 equiv.) (preparada siguiendo el Ejemplo general A-9, Etapa 1) y una base (1,2 equiv. de trietil amina) en diclorometano a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agitó durante 48 h, se añadió HCl acuoso 1,2 M y las fases se separaron. El disolvente se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos-acetato de etilo.

Ejemplo E-103

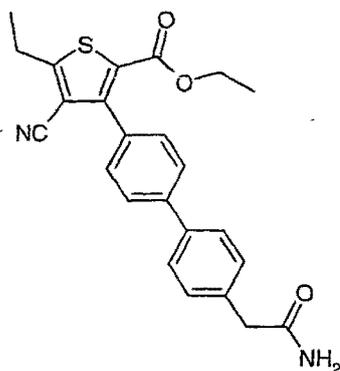
éster etílico del ácido 3-(4'-carboximetil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en Ejemplo General A-10, usando éster etílico del ácido 3-(ácido 4-borónico-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo E-16) y ácido (4-bromo-fenil)-acético (disponible en el mercado) como materiales de partida. Espectro de masas (m/e): 420 (M++1).

Ejemplo E-104

éster etílico del ácido 3-(4'-carbamoilmetil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico

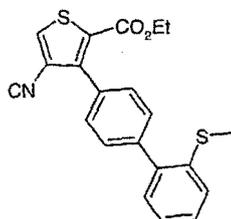


- 15 Se preparó sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de amida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo AM-3) partiendo de éster etílico del ácido 3-(4'-carboximetil-bifenil-4-il)-4-

ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (rendimiento cuantitativo). Espectro de masas (m/e): 419 (M++1).

Ejemplo E-105

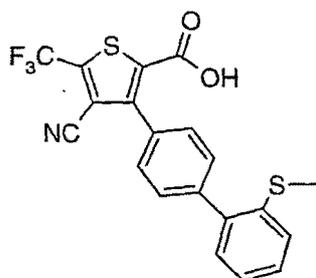
éster etílico del ácido 4-ciano-3-2-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico



- 5 Se siguió el ejemplo general A-9 (etapa 1) partiendo de éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-cianotiofeno-2-carboxílico.

Ejemplo A-1

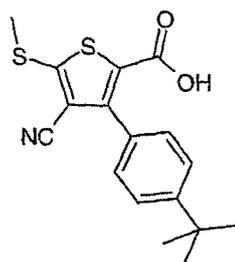
ácido 4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico



- 10 Usando un procedimiento sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo A-2, usando éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico se proporcionó el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,20 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -57,21 ppm (s), EM observado (M-1) 418.

Ejemplo A-2

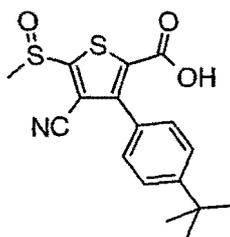
- 15 **Ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**



- Se añadió NaOH 1 M (1 ml) a una suspensión de éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (preparación general 28, preparación general 29, ejemplo general E-1) (0,128 mmol) en etanol (1 ml) y se agitó durante 24 h. Se añadió HCl 6 N hasta un pH de aprox. 1 y precipitó un sólido de color blanco. El sólido se filtró, proporcionando el compuesto del título: EM (EN+, m/e): 332 (M+1).

Ejemplo A-3

Ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfinil-tiofeno-2-carboxílico

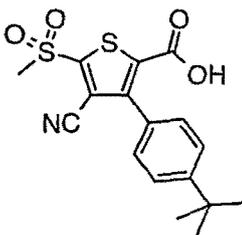


Etapa 1

El éster del compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo E-6, éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-S-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico como material de partida y 1,0 equivalentes de MCPBA.

Etapa 2

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título: Espectro de masas (m/e): 370,2 (M+23).

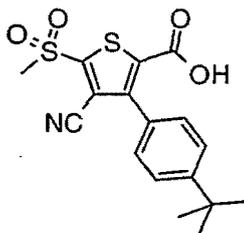
10 **Ejemplo A-4****Ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico**

Etapa 1

El éster del compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo E-6, éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico, usando el éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metano-tiofeno-2-carboxílico como material de partida y 1,5 equivalentes de MCPBA

Etapa 2

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título: Espectro de masas (m/e): 386,2 (M+23).

Ejemplo A-5**ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico**

25 Etapa 1

El éster del compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo E-

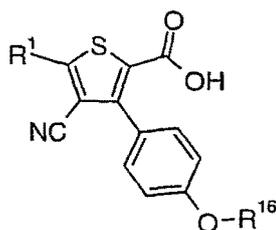
6, éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metanosulfonyl-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 3-(4-terc-butyl-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanyl-tiofeno-2-carboxílico como material de partida y 3,0 equivalentes de MCPBA.

Etapa 2

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanyl-tiofeno-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título: Espectro de masas (m/e): 386,2 (M+23).

Ejemplo General A-6

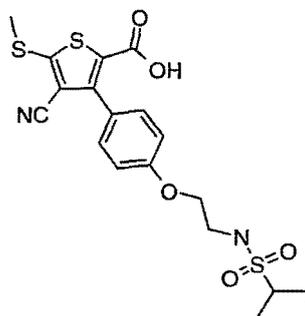
Ácido 3-(4-OR¹⁶-fenil)-4-ciano-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento de hidrólisis que se ha descrito en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanyl-tiofeno-2-carboxílico usando el éster etílico del ácido 3-(4-OR¹⁶-fenil)-4-ciano-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico análogo.

Ejemplo A-7

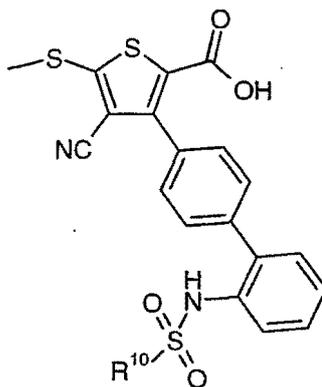
- 15 ácido 4-ciano-5-metilsulfanyl-3-{4-[2-(propano-2-sulfonylamino)-etoxi]-fenil}-tiofeno-2-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento de hidrólisis que se ha descrito en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanyl-tiofeno-2-carboxílico: Espectro de masas (EI+): m/z 441 (M++1); RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 7,29 (d, 2H, J = 8,5); 6,92 (d, 2H, J = 8,5); 3,96 (m, 1H); 2,71 (s, 3H); 2,64 (m, 2H); 2,18 (m, 2H); 1,15 (d, 6H, J = 6,9).

Ejemplo General A-8

Ácido 4-ciano-3-(2'-R¹⁰-sulfonilamino-bifenil-4-il)-5-metilsulfanyl-tiofeno-2-carboxílico

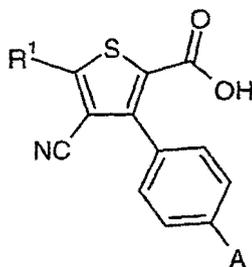


Etapa 1

Se añadió DBU (4,0 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-(2'-amino-bifenil-4-il)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico en diclorometano (5,0 ml) seguido de la adición gota a gota del cloruro de sulfonilo correspondiente (1,0-2,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante sílice y eluyendo con acetato de etilo:hexano, proporcionando el compuesto del título en forma de éster etílico. Se obtuvo éster etílico del ácido 3-(2'-amino-bifenil-4-il)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico usando ácido 2-nitrofenil borónico y éster etílico del ácido 3-(4-yodofenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (ejemplo E-3) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo A-9. El grupo nitro se redujo, dando el amino siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Esquema IV.

10 Etapa 2

Se preparó el compuesto del título de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico.

Ejemplo General A-9**ácido 4-ciano-3-(4-A-fenil)-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico**

15

Etapa 1

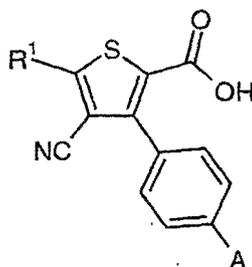
Se añadieron éster etílico del ácido 3-(4-X-fenil)-4-ciano-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico (X = Br, I, OTf) (1,0 mmol), el ácido aril borónico correspondiente o el reactivo de aril estaño correspondiente o de aril cinc correspondiente (1,0-1,5 mmol), un catalizador (0,05-0,10 mmol) y una base (3-5 mmol) en un disolvente y se calentó a 60-100 °C. Después de 1-18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos, proporcionando el éster del compuesto del título.

20

Etapa 2

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico.

25

Ejemplo General A-10**ácido 4-ciano-3-(4-A-fenil)-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico**

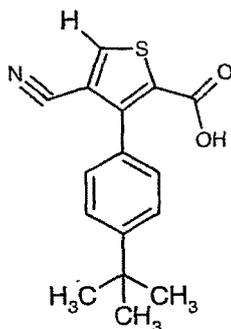
30 Etapa 1

Se añadió el boronato de tiofeno (éster etílico del ácido 4-ciano-5-R¹-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiofen-2-carboxílico), el ácido tiofeno borónico (éster etílico del ácido 3-(ácido 4-borónico-fenil)-4-ciano-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico), o el éster etílico del ácido tiofeno trimetilestanil-5-R¹-3-(4-trimetilestanil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico) junto con el haluro de arilo correspondiente o el triflato de arilo correspondiente como material de partidas para el acoplamiento como en el ejemplo A-9, proporcionando el éster del compuesto del título.

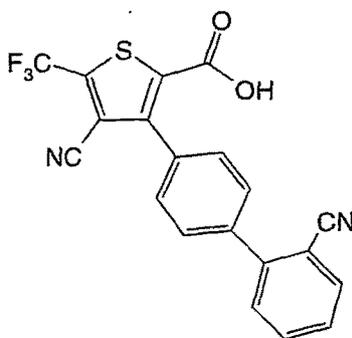
35

Etapa 2

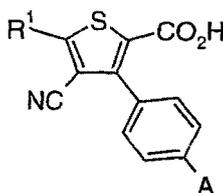
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico.

Ejemplo A-115 **ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-cianotiofeno-2-carboxílico**

Se añadió una solución de ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (preparada en A-2) (0,633 mol) en metanol (5 ml) a una suspensión de Na-Hg (7,7 mmol) y Na₂HPO₄ (2,55 mmol) en metanol (10 ml) y las reacciones se agitaron en una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. Se añadió NaOH (1%) y se extrajo con cloruro de metileno (25 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl y se extrajo con cloruro de metileno (25 ml). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:5), dando 50 mg (rendimiento del 28%) del compuesto del título: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,31 (s, 9H); 7,35 (m, 2H); 7,52 (m, 2H) 8,83 (s, 1H).

Ejemplo A-1215 **ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico**

Usando un procedimiento sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de ejemplo A-2, partiendo del compuesto del ejemplo éster etílico del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,20 (m, 8H), RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -57,21 ppm (s), EM observado (M-1) 397,0 y (M+1) +NH₃ 416,

Ejemplo General A-13**ácido 4-ciano-3-(4-A-fenil)-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico**

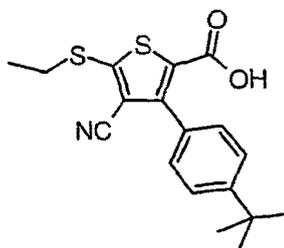
R¹= SMe, Me, Et, iPr, CF₃

Etapa 1

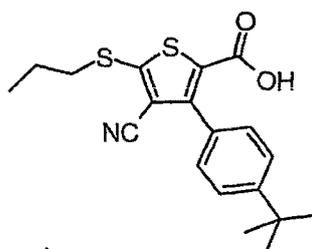
- 5 Se añadieron éster etílico del ácido 3-yodo-4-Ciano-5-R¹-tiofeno-2-carboxílico (1,0 mmol), el reactivo de ácido fenil borónico correspondiente o el reactivo de fenil estaño o cinc correspondiente (1,0-1,5 mmol), un catalizador (0,05-0,10 mmol) y una base (3-5 mmol) en un disolvente y se calentó a 60-100 °C. Después de 1-18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos, proporcionando el éster del compuesto del título.

Etapa 2

- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico.

Ejemplo A-14**ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

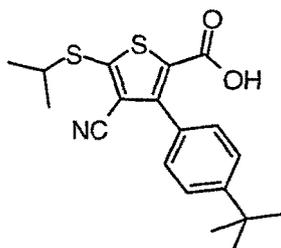
- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico: Espectro de masas (m/e): 346 (M+1).

Ejemplo A-15**ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-propilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**

- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-propilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico: Espectro de masas (m/e): 360 (M+1).

Ejemplo A-15a

- 25 **ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-isopropilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico: Espectro de masas (m/e): 360(M+1).

5 Los ácidos carboxílicos en la Tabla A-1 se prepararon siguiendo el procedimiento indicado. Los ésteres se hidrolizaron siguiendo el Ejemplo A-2.

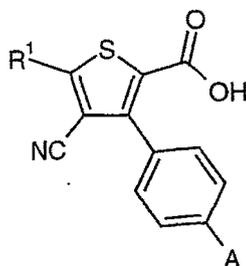


Tabla A-1

Nº:	Procedimiento	R ¹	A	Datos
A-16	ejemplo general A-13 o ejemplo E-27 y ejemplo A-2	F ₃ C	Terc-butilo	espectro de masas (m/e): 352,1 (M-1).
A-17	Prep. general 29 y ejemplo general E-1	MeS	3,5-difluorofenilo	espectro de masas (m/e): 388,1 (M+1).
A-18	Ejemplo General A-9	MeS	2-fluorofenilo	espectro de masas (m/e): 370,1 (M+1).
A-19	Ejemplo General A-9	MeS	2-clorofenilo	espectro de masas (m/e): 386,1 (M+1).
A-20	Ejemplo General A-9	MeS	2-metoxifenilo	espectro de masas (m/e): 382,1 (M+1).
A-21	Ejemplo General A-9	MeS	3-metoxifenilo	espectro de masas
A-22	Ejemplo General A-9	MeS	4-fluorofenilo	espectro de masas (m/e): 370,1 (M+1).
A-23	Ejemplo General A-9	MeS	4-metoxifenilo	espectro de masas (m/e): 382,1 (M+1).
A-24	Ejemplo General A-9	MeS	5-cloro-2-tienilo	espectro de masas (m/e): 392,1 (M+1).
A-25	Ejemplo General A-9	MeS	2,4-difluorofenilo	espectro de masas (m/e): 388,1 (M+1).
A-26	Ejemplo General A-9	MeS	2-trifluorometilfenilo	espectro de masas (m/e): 420,1 (M+1).

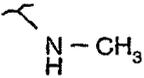
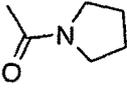
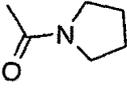
A-27	Ejemplo General A-9	MeS	3,4-difluorofenilo	espectro de masas (m/e): 388,1 (M+1).
A-28	Ejemplo General A-9	MeS	3-fluorofenilo	espectro de masas (m/e): 370,1 (M+1).
A-29	Ejemplo General A-9	MeS	2,5-difluorofenilo	espectro de masas (m/e): 388,1 (M+1).
A-30	Ejemplo General A-9	MeS	3-benzotienilo	espectro de masas (m/e): 408,1 (M+1).
A-31	Ejemplo General A-9	MeS	2-tienilo	espectro de masas (m/e): 358,1 (M+1).
A-32	Ejemplo General A-9	MeS	3-tienilo	espectro de masas (m/e): 358,1 (M+1).
A-33	Ejemplo General A-9	MeS	2,3-difluorofenilo	espectro de masas (m/e): 388,1 (M+1).
A-34	Ejemplo General A-9	MeS	3-trifluorometilfenilo	espectro de masas (m/e): 420,1 (M+1).
A-35	Ejemplo General A-9 usando 2H-pirrol Boc- protegido seguido de desprotección	MeS	2H-pirrol	espectro de masas (m/e): 341,1 (M+1).
A-36	Ejemplo General A-9	MeS	2-etoxifenilo	espectro de masas (m/e): 396,1 (M+1).
A-37	Ejemplo General A-9	MeS	3-metoxifenilo	espectro de masas (m/e): 396,1 (M+1).
A-38	Ejemplo General A-9	MeS	4-etoxifenilo	espectro de masas (m/e): 396,1 (M+1).
A-39	Ejemplo General A-9	MeS	2-metoxi-5-fluorofenilo	espectro de masas (m/e): 400,1 (M+1).
A-40	A-3 5 y Ejemplo E-47	MeS	N-metil-2-pirrol	espectro de masas (m/e): 355,1 (M+1).
A-41	A-61	MeS	N-acetil-2-pirrol	espectro de masas (m/e): 383,1 (M+1).
A-42	Ejemplo General A-9	MeS	2-tolilo	espectro de masas (m/e): 366,1 (M+1).

A-43	Ejemplo General A-9	MeS	2-fluoro-6-metoxifenilo	espectro de masas (m/e): 400,1 (M+1).
A-44	Ejemplo General A-9	MeS	2-nitrofenilo	espectro de masas (m/e): 397,1 (M+1).
A-45	Ejemplo General A-9	Etilo	2-fluorofenilo	espectro de masas (m/e): 350,1 (M-1).
A-46	Preparación General 30, 31, 32, 29 Ejemplo General E-1	MeS	piperidin-1-ilo	espectro de masas (m/e): 359 (M+1).
A-47	Preparación General 32, 29 y ejemplo general E-1	MeS	pirrolidin-1-ilo	espectro de masas (m/e): 345 (M+1).
A-48	Ejemplo E-10	Etilo	pirrolidin-1-ilo	espectro de masas (m/e): 327 (M+1).
A-49	Ejemplo E-5 y Ejemplo E-62	MeS	-NH(SO ₂)CH ₂ C ₆ H ₅	espectro de masas (m/e): 443 (M-1).
A-50	Ejemplo E-64	MeS	dimetilamino	espectro de masas (m/e): 319 (M+1).
A-51	Ejemplo E-63	MeS	ciclohexilamino	espectro de masas (m/e): 373 (M+1).
A-52	Ejemplo A-171 y Ejemplo A-173	MeS	-CONH(CH ₂) ₂ . NHSO ₂ iPr	espectro de masas (m/e): 466 (M-1).
A-54	Prep. general 28, 29, 33 y Ejemplo general E-2	Me ₂ N	terc-butilo	espectro de masas (m/e): 329 (M+1).
A-55	Prep. general 29, 33 y ejemplo general E-2	Me ₂ N	pirrolidin-1-ilo	espectro de masas (m/e): 342 (M+1).
A-56	Prep. general 28, 29 y ejemplo general E-1	MeS	ciclopentilo	espectro de masas (m/e): 342 (M-1).
A-57	Preparación 4 y ejemplo general A-13	Etilo	ciclopentilo	espectro de masas (m/e): 324 (M-1).
A-58	Preparación 4, ejemplo general A-13, ejemplo E-37, E-38, E-39	Me ₂ N	ciclopentilo	espectro de masas (m/e): 341 (M+1).
A-59	Preparación 6 y ejemplo general A-13	Etilo	2-cianoetilo	espectro de masas (m/e): 311 (M+1).

A-60	Ejemplo General A-9	Etilo	2-metiltiofenilo	espectro de masas (m/e): 378 (M-1).
A-61	Ejemplo General A-9 Ejemplo E-45	Etilo	2-metoxifenilo	espectro de masas (m/e): 318 (M-COOH).
A-62	Ejemplo General A-9 Ejemplo E-46	Etilo	2-metoxifenilo	espectro de masas (m/e): 376 (M-1).
A-63	Ejemplo General A-9 Ejemplo E-47	Etilo	2-(n-propoxi)fenilo	espectro de masas (m/e): 390 (M-1).
A-64	Ejemplo General A-9 Ejemplo E-48	Etilo	2-isopropoxifenilo	espectro de masas (m/e): 390 (M-1).
A-65	Ejemplo General A-9 Ejemplo E-45	Etilo	2-hidroxifenilo	espectro de masas (m/e): 348 (M-1).
A-66	Preparación 2 Ejemplo E-37	MeS	2-cianofenilo	espectro de masas (m/e): 375 (M-1).
A-67	Preparación 2 Ejemplos E-42	Etilo	2-cianofenilo	espectro de masas (m/e): 313 (M-COOH).
A-68	Preparación 2 Ejemplo E-39	Me ₂ N	2-cianofenilo	espectro de masas (m/e): 372 (M-1).
A-69	Preparación 2 Ejemplo E-50	H	2-cianofenilo	espectro de masas (m/e): 329 (M-1).
A-70	Ejemplo E-41	Etilo	terc-butilo	espectro de masas (m/e): 312 (M-1).
A-71	Ejemplo General A-9	MeS	tiazol-2-ilo	espectro de masas (m/e): 359 (M+1).
A-72	Ejemplo General A-9	Etilo	tiazol-2-ilo	espectro de masas (m/e): 341 (M+1).
A-73	Ejemplo general A-9	Me ₂ N	tiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 355 (M+1).
A-74	Ejemplo General A-9	Etilo	tiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 338 (M-1).
A-75	Ejemplo General A-9	Etilo	tiofen-3-ilo	espectro de masas (m/e): 338 (M-1).

A-76	Ejemplo General A-9	Etilo	3-cianotiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 319 (M-COOH).
A-77	Ejemplo General A-9	Etilo	4-cianotiofen-3-ilo	espectro de masas (m/e): 319 (M-COOH).
A-78	Ejemplo General A-9	Etilo	2-cianotiofen-3-ilo	espectro de masas (m/e): 319 (M-COOH).
A-79	Ejemplo General A-9	Etilo	3-nitrotiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 339 (M-COOH).
A-80	Ejemplo General A-9 y E-5	Etilo	3-aminotiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 309 (M-COOH).
A-81	Ejemplos generales A-9 y-81	Etilo	3-dimetilaminotiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 337 (M-COOH).
A-83	Prep. general 28,29 ejemplo general E-1	MeS	2-aminofenilo	espectro de masas (m/e): 367 (M+1).
A-84	Ejemplo A-8	MeS	2-(Metilsulfonilamino)fenilo	espectro de masas (m/e): 445 (M+1).
A-85	Ejemplo A-8	MeS	2-(propano-2-sulfonilamino) fenilo	espectro de masas (m/e): 473 (M+1).
A-86	Prep 34, 35, 36, 7, 8, 9 10 y ejemplo general A-13	Etilo	2-(propano-2-sulfonilamino) fenilo	espectro de masas (m/e): 453 (M-1).
A-87	Ejemplo A-9 Ejemplo A-8	Me ₂ N	2-(propano-2-sulfonilamino) fenilo	espectro de masas (m/e): 470 (M+1).
A-88	Ejemplo General E-17-A	MeS	benciloxi	espectro de masas (EI+): 382 (M+1).
A-89	Ejemplo General E-17-A	Etilo	benciloxi	espectro de masas (EI+):364 (M+1).
A-90	Ejemplo General E-17-A	MeS	Piridin-2-iloxi	espectro de masas (EI+): 369 (M+1).
A-91	Ejemplo General E-17-C	MeS	2-cianofenoxi	espectro de masas (EI+): 393 (M+1).
A-92	Ejemplo General E-17-A	Etilo	2-cianofenoxi	espectro de masas (IEN+): 375 (M+1).

A-93	Ejemplo General E-17-A	Etilo	2-cianofenilmetoxi	espectro de masas (EI+): 387 (M+1).
A-94	Ejemplo General E-17-A	Etilo	2-metoxietoxi	espectro de masas (EI+): 332 (M+1).
A-95	Ejemplo General E-17-C	MeS	4-fluorofenoxi	espectro de masas (EI+): 386 (M+1).
A-97	Ejemplo General E-17-B	MeS	ciclohexiloxi	espectro de masas (EI+): 374 (M+1).
A-98	Ejemplo General E-17-B	MeS	ciclopentiloxi	espectro de masas (EI+): 360 (M+1).
A-99	Ejemplo General E-17-B	MeS	fenetiloxi	espectro de masas (EI+): 396 (M+1).
A-99A	Ejemplo General E-17-B	Etilo	piridin-2-ilmetoxi	espectro de masas (EI+): 365 (M+1).
A-99B	Ejemplo General E-17-B	Etilo	2-metilsulfaniletoxi	espectro de masas (EI+): 348 (M+1).
A-100	Prep. general 27, 28, 29 Ejemplo General E1	MeS	fenoxi	espectro de masas (EI+): 368 (M+1).
A-101	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1	MeS	Fenilo	espectro de masas (m/e): 352,1 (M+1).
A-102	Prep. general 27, 28,29 Ejemplo General E1	MeS	isopropilo	espectro de masas (m/e): 318,1 (M+1).
A-103	prep. general 27, 28,29 Ejemplo General E1	MeS	acetilo	espectro de masas (m/e): 318,1 (M+1).
A-104	Prep. general 27, 28,29 Ejemplo general E1	MeS	ciano	espectro de masas (m/e): 301,1 (M+1).
A-105	Prep. general 28, 29, Ejemplo General E1, Ejemplo A-171, y Ejemplo A-173	MeS	-CONH i-Pr	espectro de masas (m/e): 361,1 (M+1).
A-106	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, E5 y Ejemplo E-61	MeS	-NHCOMe	espectro de masas (m/e): 333,1 (M+1).
A-107	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, E5 y Ejemplo E-61	MeS	-NHCO i-Pr	espectro de masas (m/e): 361,1 (M+1).

A-108	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, E5 y Ejemplo E-61	MeS	-NHCOfenilo	espectro de masas (m/e): 395,2 (M+1).
A-109	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1	MeS	yodo	espectro de masas (m/e): 402,1 (M+1).
A-110	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1 y Ejemplo E-63	MeS	Metilsulfonilamino	espectro de masas (m/e): 369,1 (M+1).
A-111	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1 y Ejemplo E-65	MeS	vinilo	espectro de masas (m/e): 302,1 (M+1).
A-112	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, E5 y Ejemplo E-63	MeS	Bencilamino	espectro de masas (m/e): 381,1 (M+1).
A-113	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, E5 y Ejemplo E-64	MeS	Metilamino 	espectro de masas (m/e): 305,1 (M+1).
A-114	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, A9	MeS	3-clorofenilo	espectro de masas (m/e): 386,2 (M+1).
A-115	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, A9	MeS	3-trifluorometoxi fenilo	espectro de masas (m/e): 382,1 (M+1).
A-116	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, A9	MeS	4-clorofenilo	espectro de masas (m/e): 386,2 (M+1).
A-117	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, A9	MeS	5-acetil-2-tienilo	espectro de masas (m/e): 400,1 (M+1).
A-118	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1	MeS		espectro de masas (m/e): 373,1 (M+1).
A-119	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1	MeS		espectro de masas (m/e): 387,1 (M+1).
A-120	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1, A9	MeS	4-trifluoro metilfenilo	espectro de masas (m/e): 420,1 (M+1).
A-121	A-35 y Ejemplo E-47	MeS	N-etil-2-pirrol	espectro de masas (m/e): 369,1 (M+1).
A-122	Ejemplo General A9	Me ₂ N	2-nitrofenilo	espectro de masas (m/e): 394,1 (M+1).
A-123	Prep. general 28, 29 Ejemplo General E1	Etilo	etilo	espectro de masas (m/e): 286,1 (M+1).

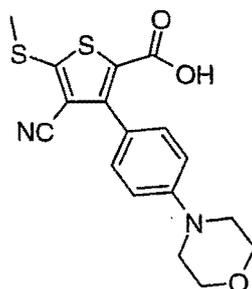
A-124	Ejemplo E-16	Etilo	ácido-3-ilo 4-ciano-5-etiltiofeno-2-carboxílico	espectro de masas (E1+): 437 (M+1).
A-125	Ejemplo General A-10	Etilo	3-metoxi-piridin-2-ilo	espectro de masas (E1+): 365 (M+1).
A-126	Ejemplo General A-10	Etilo	Pirimidin-2-ilo	espectro de masas (E1+): 336 (M+1).
A-127	Ejemplo General A-10	Etilo	3-ciano-piridin-2-ilo	espectro de masas (E1+): 360 (M+1).
A-128	Ejemplo General A-10	Etilo	Pirimidin-5-ilo	espectro de masas (E1+): 336 (M+1).
A-130	Ejemplo general 13	Metilo	3-metiltio-tiofeno-2-ilo	espectro de masas (E1+): 372 (M+1).
A-131	Ejemplo general A-9	Etilo	Piridin-5-ilo	
A-133	Ejemplo General A-9	Etilo	Piridin-2-ilo	espectro de masas (E1+): 335 (M+1).
A-134	Ejemplo General A-10 y preparación 57	Etilo	3-(propano-2-sulfonilamino)-piridina-2-ilo	espectro de masas (E1+): 456 (M+1).
A-135	Ejemplo General A-10 y preparación 58	Etilo	6-(propano-2-sulfonilamino)-piridina-2-ilo	espectro de masas (E1+): 456 (M+1).
A-136	Ejemplo General A-9	Etilo	3-tiometiltiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 340 (M-COOH).
A-137	Ejemplo General A-10	Etilo	3-clorotiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 328 (M-COOH).
A-138	Ejemplo A-9 y Ejemplo E-82	Etilo	3-(metil-butil amino)-tiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 425 (M+1).
A-139	Ejemplo A-9 y Ejemplo E-83	Etilo	3-isobutil aminotiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 411 (M+1).
A-140	Ejemplo General A-9	Etilo	4-(3-carbamoitiofen-2-ilo)	espectro de masas (m/e): 383 (M+1).
A-140b	Ejemplo General A-10 y ejemplo E-16	Etilo	2-ciano-4-fluoro-fenilo	espectro de masas (m/e): 377 (M+1).
A-140c	Ejemplo General A-10 y ejemplo E-16 y preparación 67	Etilo	4-acetil-2-ciano-fenilo	espectro de masas (m/e): 401 (M+1).

A-140d	Ejemplo General A-10 (etapa 1) y preparación 71 y preparación 69	Etilo	2,4-diciano-fenilo	espectro de masas (m/e): 384 (M++1).
A-140e	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71	Etilo	3-fluoro-4-metoxifenilo	espectro de masas (m/e): 382 (M++1).
A-140f	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71	Etilo	4-ciano-3-fluoro-fenilo	espectro de masas (m/e): 377 (M++1).
A-140h	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71	Etilo	4[(2-propano-2-sulfonilamino) etil]-fenilo	espectro de masas (m/e): 483 (M++1).
A-140i	Ejemplo general A-10 y ejemplo A-150 y preparación 6	Etilo	4-(2-cianoetil)-fenilo	espectro de masas (m/e): 387 (M++1).
A-140j	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71	Etilo	4-ciano-fenilo	espectro de masas (m/e): (IEN negativa) 313(M+-45).
A-140k	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71 y preparación 70	Etilo	3-metilsulfamoilfenilo	espectro de masas (m/e): 427 (M++1)
A-140l	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71	Etilo	4-benzofuran-5-ilo	espectro de masas(m/e): (IEN negativa) 328(M+-45).
A-140m	Ejemplo general A-10 y ejemplo E-16	Etilo	4-amino-2-ciano-fenilo	espectro de masas (m/e): 374 (M++1).
A-140o	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71	Etilo	4-sulfamoil-fenilo	espectro de masas (m/e): 413 (M++1).
A-140p	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71	Etilo	3-sulfamoil-fenilo	espectro de masas (m/e): 413 (M++1).
A-140q	Ejemplo General A-9	Et	4-(2-hidroxietil)fenilo	espectro de masas (m/e): 378 (M+1).
A-140r	Ejemplo General A-9	Et	3-CH ₂ NH ₂ HCl	espectro de masas (m/e): 363 (M+1).
A-140s	Ejemplo General A-9	Et	2-metilsulfaniltiazol-4-ilo	espectro de masas (m/e): 387 (M+1).
A-140t	Ejemplo General A-9	Et	3-acetilamino-metilo	espectro de masas (m/e): 405 (M+1).

A-140u	Ejemplo General A-9	Et	3-metanosulfonilaminometilo	espectro de masas (m/e): 463 (M+23).
A-140v	Ejemplo General A-9	Et	3-(propano-2-sulfonilamino)-metilo	espectro de masas (m/e): 491 (M+23).
A-140w	Ejemplo General A-10, etapa 1 usando preparación 71	Et	4-cianometil-2-metoxi-fenilo	espectro de masas (m/e): 403 (M+1).
A-140x	Ejemplo General A-10, etapa 1 usando preparación 71	Et	4-cianometil-2-etoxi-fenilo	espectro de masas (m/e): 417 (M+1).
A-141	Ejemplo general E-17-B	Etilo	3-carboxamidabenciloxi	Espectro de masas (m/e).407 (M+1)
A-141b	Ejemplo general A-10 y preparación E-16	Etilo	pirazin-2-ilo	espectro de masas (m/e):336 (M++1).
A-141c	Ejemplo general A-10 y preparación E-51	Isopropilo	2-metiltio-fenilo	espectro de masas (m/e): 394 (M++1).
A-142	Ejemplo general A-10 y preparación E-16	Etilo	2-ciano-4-nitrofenilo	espectro de masas (m/e): 404 (M++1).
A-143	Ejemplo general A-10 y preparación E-16	Etilo	2-ciano-4-hidroxifenilo	espectro de masas (m/e): 375 (M++1).
A-143A	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71	Etilo	(1-oxo-indan-5-il)-fenilo	espectro de masas (m/e): 388 (M++1).
A-143B	Ejemplo general A-10 (etapa 1) y preparación 71	Etilo	4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenilo	espectro de masas (m/e): 417 (M++1).
A-143C	Ejemplo general A-10 y ejemplo E-16	Etilo	Quinolin-6-ilo	espectro de masas (m/e): 385 (M++1).

Ejemplo A-144

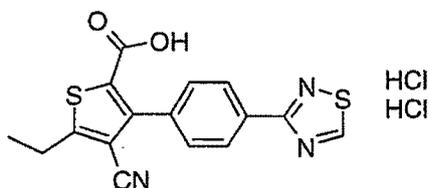
ácido 4-ciano-5-metilsulfanil-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, usando éster etílico del ácido 4-Ciano-5-metilsulfanil-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico: Espectro de masas (m/e): 361(M+1).

Ejemplo A-145

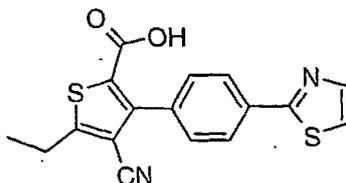
5 diclorhidrato del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-[1,2,4]-tiadiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



Se disolvió éter dietílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-[1,2,4]-tiadiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,030 g, 0,08 mmol) en THF (2 ml), se añadió hidróxido sódico (solución acuosa 1 M, 2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a 23 °C. El día siguiente se añadió más cantidad de THF (1 ml), hidróxido sódico (1 ml) y etanol (2 ml) y se agitó durante 1,5 d a 23 °C, hasta que no quedó material de partida. Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo y se separó. La fase acuosa se acidificó con HCl 3 M y se dejó precipitar durante una noche. Se filtró, obteniendo 0,015 g (55%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 342 (M+1).

Ejemplo A-146

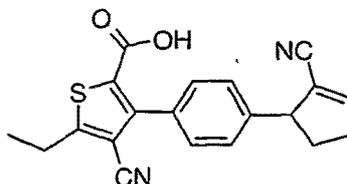
15 Preparación adicional de ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-tiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (véase el ejemplo A-72)



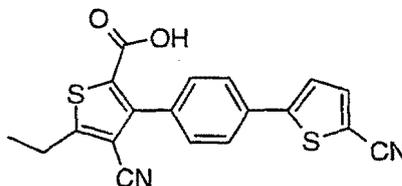
Se añadió etanol (5 ml) a éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-tiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,80 mmol) y después una solución acuosa 2,5 M de LiOH (2,5 ml) y se agitó mientras se calentaba a 60 °C durante 1 h. Se enfrió, se añadió HCl y se extrajo con CHCl₃-acetato de etilo. se purificó con cartuchos SCX, dando 0,261 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z) 341 (M + 1).

Ejemplo A-147

(R,S) Ácido 4-ciano-3-[4-(2-ciano-ciclopent-2-enil)-fenil]-5-etil-tiofeno-2-carboxílico

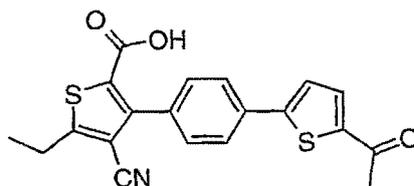


25 Partiendo de (R, S) éster del ácido 4-ciano-3-[4-(2-ciano-ciclopent-2-enil)-fenil]-5-etil-tiofeno-2-carboxílico, se preparó el compuesto del título de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en la preparación del Ejemplo A-145, usando etanol en lugar de tetrahidrofurano: espectro de masas IEN positiva (m/z) 366 (M+18), 371 (M+23).

Ejemplo A-148**ácido 4-ciano-3-[4-(5-ciano-tiofen-2-il-fenil)-5-etil tiofeno-2-carboxílico**

5 Se añadió NaOH (1 ml) a una suspensión de éster etílico del ácido 4-ciano-3-[4-(5-ciano-tiofen-2-il-fenil)-5-etil tiofeno-2-carboxílico en etanol (1,5 ml) y se agitó a 60 °C durante 10 min. El etanol se evaporó, se añadió TFA (0,3 ml) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua, se calentó a 80 °C durante 10 min y se filtró. El sólido se purificó usando un cartucho de gel de sílice SPE Strata® eluyendo sucesivamente con acetato de etilo; 20:1 de acetato de etilo:MeOH; 50:0,1 acetato de etilo:TFA. El sólido se suspendió en acetato de etilo y se filtró, obteniendo

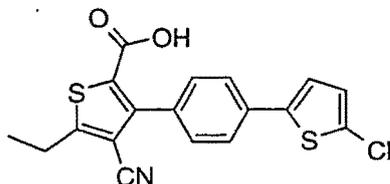
10 0,12 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (d6-acetona/d4-metanol (5:1), 300 MHz) δ : 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,04 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo A-149**ácido 3-[4-5-acetil-tiofen-2-il]-fenil]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-148, usando éster etílico del ácido 3-[4-5-acetil-tiofen-2-il]-fenil]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico y una solución acuosa 2,5 M de Li-OH, con agitación durante 15 min. Se purificó por HPLC de fase inversa (usando acetonitrilo como disolvente orgánico a pH de aproximadamente 2,5 (TFA al 0,05%), dando 0,02 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 382 (M+1).

Ejemplo A-150**ácido 3-(4-(bromofenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

25 Se añadieron etanol (50 ml) y una solución acuosa 1 M de NaOH a éster etílico del ácido 3-(4-(bromofenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 13,73 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1 h. Se enfrió y se acidificó con HCl 3 M hasta que precipitó un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con agua y hexanos sucesivamente. Se secó durante una noche, dando 4,34 g en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 366 (M+1).

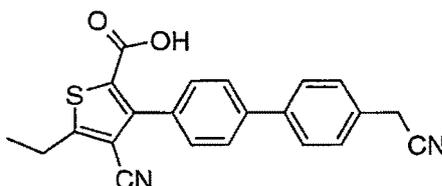
Ejemplo A-151**ácido 3-[4-(5-clorotiofen-2-il)-fenil]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

30

5 Se mezclaron ácido 3-(4-(bromofenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (0,2 g, 0,59 mmol), ácido 5-cloro-2-tiofen borónico (0,134 g, 0,82 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,063 g, 0,055 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,55 ml) en DME (2 ml) y etanol (1 ml). Se burbujeó con nitrógeno y se agitó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de ácido 5-cloro-2-tiofen borónico (0,015 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,025 g) y se agitó a 90 °C durante 3 h. El etanol se retiró al vacío, se añadió TFA (0,3 ml) y se filtró a través de un cartucho de gel de sílice. El filtrado se concentró sobre Celite® y se purificó con cartuchos SPE Strata® (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de hexanos/TFA (0,05%)-isopropanol (isopropanol del 2% al 30%). La purificación final se consiguió por HPLC de fase inversa (TFA al 0,05% a pH 2,5, acetonitrilo como disolvente orgánico). Espectro de masas IEN positiva (m/z): 374 (M+1), 396 (M+23).

10 Ejemplo A-151 A

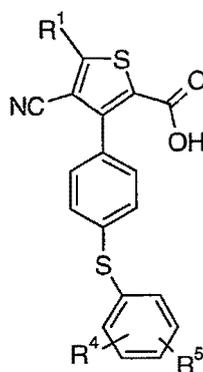
ácido 4-ciano-3-(4'-cianometil-bifenil-4-il)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



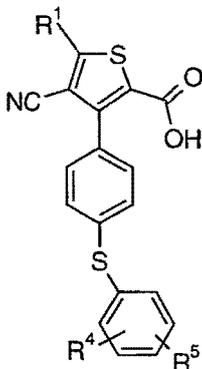
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación del Ejemplo A-151 usando ácido 4-cianometilfenil borónico. Se purificó siguiendo el procedimiento del Ejemplo A-151 y se recristalizó en acetona, dando 0,052 g en forma de un polvo de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 373 (M+1), 395 (M+23).

Ejemplo General A-152

ácido 4-ciano-5-R¹-3-(4-mercapto-R⁴,R⁵-fenil)-tiofeno- 2-carboxílico



20 Se añadió LiOH (solución acuosa 2,5 M, 2 ml) a una solución en etanol (2 ml) de tioéter y se calentó 40 °C durante 10 min. Se enfrió y se acidificó con HCl 1,2 M. Se añadieron acetato de etilo (2 x 3 ml) y cloroformo (3 ml) y las fases se separaron. Se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, se concentró sobre Celite® y se purificó usando cartuchos SPE Strata® (gel de sílice). Recristalizó en acetona o acetato de etilo.

Ejemplo General A-152A**ácido 4-ciano-5-R¹-3-(4-mercapto-R⁴,R⁵-fenil)-tiofeno- 2-carboxílico**

5 Se añadió LiOH (solución acuosa 2,5 M, 2 ml) a una solución en THF (2 ml) de tioéter (ejemplo general E-68 y ejemplo general E-69) y se calentó a 60 °C durante 3 h. Se enfrió y se acidificó con HCl 1,2 M. Se añadieron acetato de etilo (2 x 3 ml) y cloroformo (3 ml) y las fases se separaron. Se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, se concentró sobre Celite® y se purificó usando cartuchos SPE Strata® (gel de sílice). Recristalizó en acetona o acetato de etilo.

10 Usando un procedimiento similar al ejemplo general A-152 y A-152A, los siguientes compuestos pueden sintetizarse como se describe en la Tabla A-2:

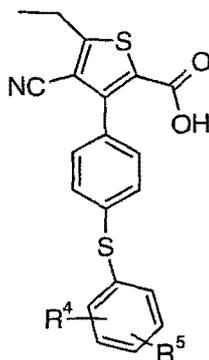


Tabla A-2

En los siguientes ejemplos R ⁵ es hidrógeno			
Nº	R ⁴	Procedimiento	Datos
A-153	2-metoxi	A-152A	Espectro de masas (m/z): 396(M+1), 418(M+23)
A-154	H	A-152A	Espectro de masas (m/z): 366(M+1), 388(M+23)
A-155	2-cloro	A-152A	Espectro de masas (m/z): 398(M-1), 345(M-44)
A-156	3-cloro	A-152A	Espectro de masas (m/z): 398(M-1), 354(M-45)
A-157	4-cloro	A-152A	Espectro de masas (m/z): 39S(M-1), 345(M-44)
A-158	3-metoxi	A-152A	Espectro de masas (m/z): 396(M+1), 418(M+23)
A-159	4-metoxi	A-152A	Espectro de masas (m/z): 396(M+1), 418(M+23)
A-160	2-ciano	A-152	Espectro de masas (m/z): 391(M+1), 413(M+23)
A-161	4-ciano	A-152	Espectro de masas (m/z): 391(M+1), 413(M+23)

15 Usando un procedimiento similar al ejemplo general A-152, los siguientes compuestos pueden sintetizarse como se expone en la Tabla A-2:

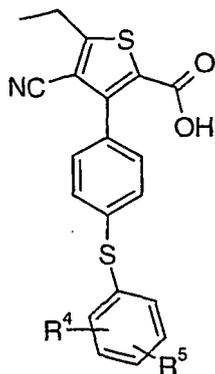


Tabla A-3

Nº	R	Procedimiento	Datos
A-162	5-F	2-CN	Espectro de masas (m/z) 431 (M+23)
A-163	4-F	2-CN	Espectro de masas (m/z) 431 (M+23)

5 Usando un procedimiento similar al ejemplo general A-152 y A-152A, los siguientes compuestos pueden sintetizarse como se expone en la Tabla A-2:

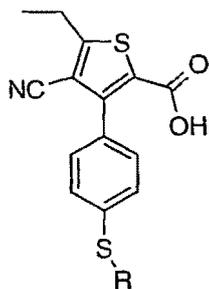
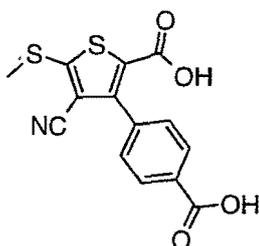


Tabla A-4

Nº	R	Procedimiento	Datos
A-164	n-propilo	A-152 A	Espectro de masas (m/z): 332(M+1), 354(M+23)
A-165	ciclopentilo	A-152 A	Espectro de masas (m/z): 356(M-1), 312 (M-45)
A-166	2-(4-piridil)etilo	A-152 A	
A-166A	2-(2-piridil)etilo	A-152 A	Espectro de masas (m/z): 395 (M+1)
A-167	4-piridilo	A-152	Espectro de masas (m/z): 367(M+1)

Ejemplo A-171

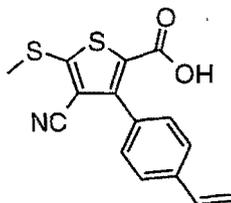
10 **ácido 3-(4-Carboxi-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2 usando éster etílico del ácido 4-ciano-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico como material de partida: EM (EN+, m/e): 320 (M+1).

Ejemplo A-172

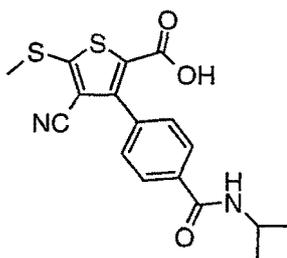
5 ácido 4-ciano-5-metilsulfanil-3-(4-vinil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2 usando éster etílico del ácido 4-Ciano-5-metilsulfanil-3-(4-vinil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico como material de partida: EM (EN+, m/e): 302 (M+1).

10 Ejemplo A-173

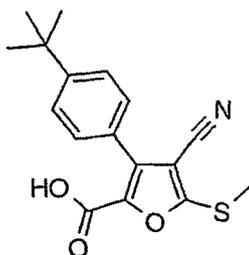
ácido 4-Ciano-3-(4-isopropilcarbamoil-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico



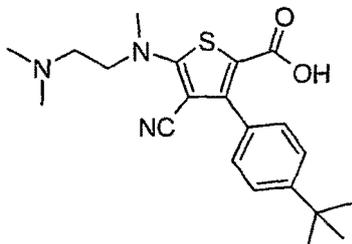
Se combinó ácido 3-(4-Carboxi-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,1 g, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) y se agitó. Se añadió carbonildiimidazol (2,0 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió isopropilamina (1,0 equiv.) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N a la solución acuosa. El precipitado se filtró, proporcionando el compuesto del título (0,03 g, Rendimiento del 27%). EM (EN+, m/e): 361 (M+1).

Ejemplo A-174

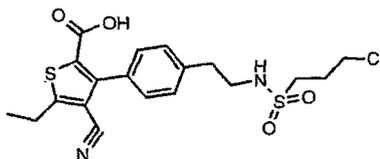
ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-furan-2-carboxílico



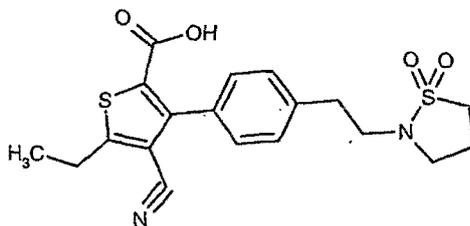
Se disolvió éster etílico del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-furan-2-carboxílico (110 mg, 0,32 mmol) en una solución de THF:MeOH:H₂O (3:2:1, 5 ml). A la mezcla se le añadió hidróxido de litio (80 mg, 3,3 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos. Se añadió HCl 6 N hasta un pH de aprox. 1, obteniendo el sólido de color blanco deseado del compuesto del título (30 mg, 30%): Espectro de masas (M-1) = 314. AE, Calculado: C; 61,91, H; 5,68, N; 4,25, Encontrado: C; 61,75, H; 5,42, N; 3,91.

Ejemplo A-175**ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]tiofeno-2-carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, éster etílico del ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-[(2-dimetilamino-etil)-metilamino]-tiofeno-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título: Espectro de masas (m/e): 386 (M+1). RMN ¹H (DMSO, 200 MHz): δ 7,4 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 3,70 (m, 2H); 3,2 (s, 3H); 2,55 (m, 2H); 2,2 (s, 6H); 1,3 (s, 9H).

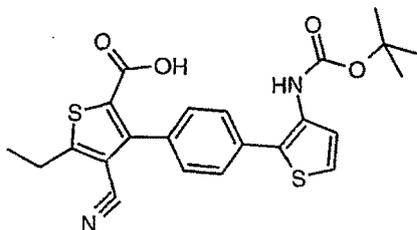
Ejemplo A-176**ácido 3-{4-[2-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-etil]-fenil}-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

10 Se añadió dioxano (1,0 ml) a éster etílico del ácido 3-{4-[2-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-etil]-fenil}-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (0,078 g, 0,16 mmol) y después una solución acuosa 2,5 M de LiOH (1,0 ml) y se agitó durante 15 min a 40 °C. Se enfrió, el dioxano se evaporó a presión reducida, se añadió HCl 3 M y se filtró. Se purificó por HPLC de fase inversa (TFA al 0,05% a pH 2,5, usando acetonitrilo como disolvente orgánico), dando 0,022 g del compuesto del título en forma de un semi-sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 441 (M+1), 458 (M+18), 463 (M+23).

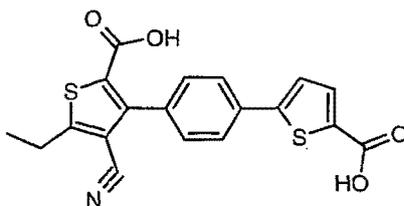
Ejemplo A-177**ácido 4-ciano-3-{4-[2-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-etil]fenil}-5-etil-3-(4-[1,2,4] tiadiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en la preparación del Ejemplo A-176, con calentamiento a 60 °C durante 15 min, partiendo de éster etílico del ácido 4-ciano-3-{4-[2-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-etil]fenil}-5-etil-3-(4-[1,2,4] tiadiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico. Se purificó mediante cartuchos HLB (C18), dando 0,103 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 405 (M+1), 422 (M+18), 427 (M+23).

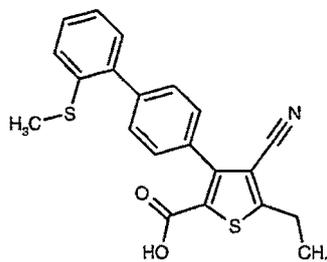
25

Ejemplo A-178**ácido 3-[4-(3-terc-butoxicarbonil-tiofen-2-il)fenil]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

- 5 Se agitó éster etílico del ácido 3-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-tiofen-2-il)fenil]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (0,17 g, 0,36 mmol) en una mezcla de etanol (4 ml) y una solución acuosa 2,5 M de LiOH (1 ml) a 60 °C durante 1 h. Se añadió acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se acidificó con ácido acético, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El sólido recristalizó en acetato de etilo, dando 0,042 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 477 (M+23).

Ejemplo A-17910 **ácido 3-[4-(5-carboxi-tiofen-2-il-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

- 15 Se añadió una solución acuosa 2,5 M de LiOH (0,5 ml) a una suspensión de material de éster etílico del ácido 3-[4-(5-carboxi-tiofen-2-il-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (0,027 g, 0,06 mmol) en etanol (1,5 ml) y se agitó a 60 °C durante 20 min. El etanol se evaporó, se añadió HCl 1,2 M y se filtró. El sólido se purificó a través de un cartucho de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en primer lugar y después con acetato de etilo-TFA (20:1), dando 0,02 g del compuesto del título. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 384 (M+1), 401 (M+18).

Ejemplo A-180**éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico**

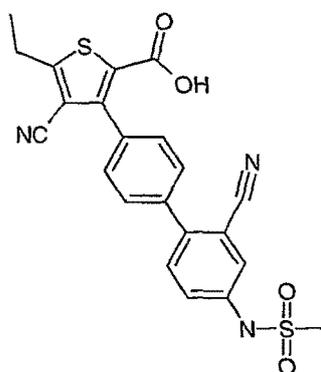
- 20 Se añadieron acetona, (1,87 l) y éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico (144,1 g, 0,353 mol) en un matraz de reacción de 5 l equipado con un agitador situado en la parte superior, un condensador, una entrada de nitrógeno, un termopar, un embudo de adición y un manto de calentamiento. La mezcla se calentó a 55 °C y se añadió metanol (0,29 l). Se añadió hidróxido sódico 2,0 N (221 ml, 0,442 mol) mediante un embudo de adición. Se observó la depleción sustancial de éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico y éster metílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico. Se añadió agua desionizada (925 ml) y la mezcla resultante se calentó a 67 °C. Se añadió ácido clorhídrico 1,0 N (0,442 l, 1,25 equiv.) durante 5 minutos y la mezcla se enfrió lentamente a 23 °C durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración y se aclaró con acetona acuosa (1:1 de acetona:agua, tres aclarados de 60 ml cada uno). Esto proporcionó 219 g de una torta húmeda. Se añadió la torta húmeda, 115,6 g de ácido 3-(4-

terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico seco preparado de forma similar, y acetona (1,5 l) en un vaso de precipitados de 4 l y se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó una solución turbia. La solución se aclaró por filtración a través de Celite® y se aclaró con acetona (200 ml).

5 El filtrado se transfirió a un matraz de reacción de 5 l equipado con un manto de calentamiento, un agitador situado en la parte superior, un condensador, una entrada de nitrógeno, un termopar y un embudo de adición. La solución se calentó a reflujo. Se añadió agua desionizada (1,45 l) mientras se calentaba a 65 °C. La suspensión resultante se agitó y se calentó a 65 °C durante 1 hora, y la solución se enfrió a 50 °C. Se agitó a 50 °C durante 9 horas. La temperatura se redujo lentamente de 50 °C a 24 °C durante 6 horas y se filtró para recoger el precipitado. La torta de filtro se aclaró con acetona acuosa (1:1 de acetona:agua, dos aclarados de 150 ml cada uno). Los sólidos se secaron al vacío a 50 °C a un peso constante, proporcionando el compuesto del título (229 gramos, rendimiento del 89,8%). HPLC = 99,4% (fase móvil = al 27% de TFA al 0,1% en agua, ACN al 73%, 1,5 ml/min, isocrático; Columna = Zorbax SB-Fenil 5 µm 4,6 mm x 25 cm a 35 °C; detección UV a 210 nm).

Ejemplo A-181

ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico

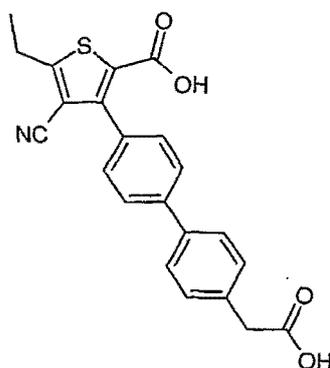


15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en Ejemplo general A-8, usando éster etílico del ácido 4-Ciano-3-(2'-ciano-4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico como material de partida y después hidrolizando el compuesto de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico. Espectro de masas (m/e): 452 (M++1).

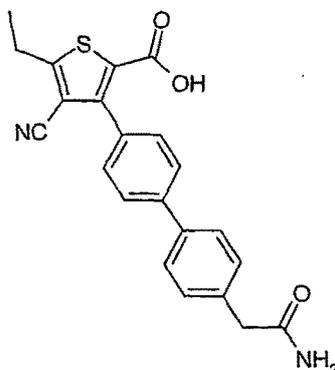
20

Ejemplo A-184

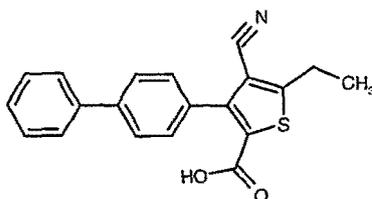
ácido 3-(4'-carboximetil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



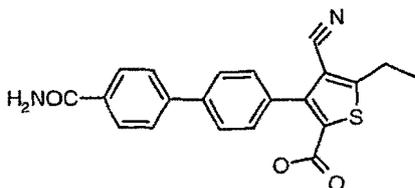
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título más ácido 3-(4'-carbamoyl-metil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo A-185) en una proporción 6:4. Purificación por HPLC. Espectro de masas (m/e): 392 (M++1).

Ejemplo A-185**ácido 3-(4'-carbamoilmetil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico, proporcionando el compuesto del título más ácido 3-(4'-carbamoilmetil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo A-184). Purificación por HPLC. Espectro de masas (m/e): 391 (M++1).

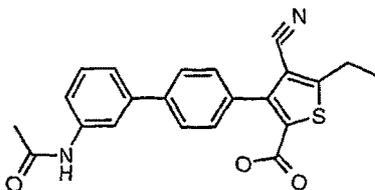
Ejemplo A-186**ácido 3-bifenil-4-il-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-151 usando el compuesto del Ejemplo 150 (0,100 g), ácido fenil borónico (0,044 g) y negro de Pd (0,003 g) en etanol-agua a 85 °C. Se purificó por cartuchos SPE de fase inversa y HPLC, dando 0,03 g del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 334 (M+1).

15 Ejemplo A-187**ácido 3-(4'-carbamoil-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-186 usando el compuesto del Ejemplo 150 (0,050 g) y ácido 4-aminocarbonylfenil borónico (0,026 g) en 2-propanol-agua. Se purificó por cromatografía usando gel de sílice y un gradiente de hexanos (TFA al 0,05%)-acetato de etilo, dando 0,035 g del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN negativa (m/z): 375 (M-1).

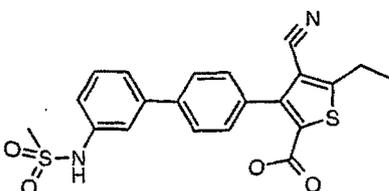
Ejemplo A-188**ácido 3-(3'-acetil-amino-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**



- 5 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo A-187 usando el compuesto del Ejemplo 150 (0,100 g), ácido 3-acetilaminofenilo borónico (0,064 g) y diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (0,008 g). Se purificó por cromatografía usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano-MeOH seguido de recristalización en acetona-hexanos, dando 0,034 g del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 391 (M+1).

Ejemplo A-189

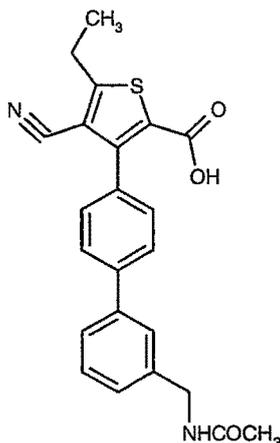
ácido 4-ciano-5-etil-3-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó y se purificó de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo A-188 usando el compuesto del Ejemplo 150 (0,100 g) y ácido 3-metanosulfonilaminofenil borónico (0,077 g), dando 0,056 g del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 427 (M+1).

Ejemplo A-190

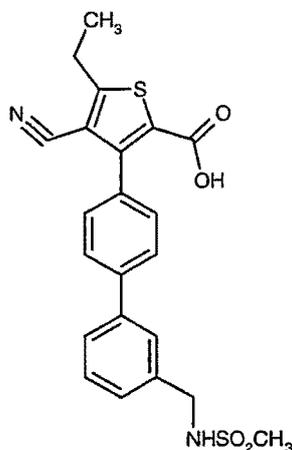
- 15 ácido 3-[3'-(acetilamino-metil)-bifenil-4-il]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-179, usando éster etílico del ácido 3-[3'-(acetilamino-metil)-bifenil-4-il]-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico. El tratamiento incluyó acidificar, filtrar el sólido y lavarlo con hexanos, dando el compuesto deseado.

Ejemplo A-191

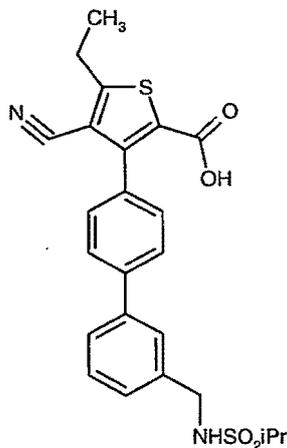
ácido 4-ciano-5-etil-3-[3'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-179, usando éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[3'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico. El tratamiento incluyó acidificar, filtrar el sólido y lavarlo con hexanos, dando el compuesto deseado.

Ejemplo A-192

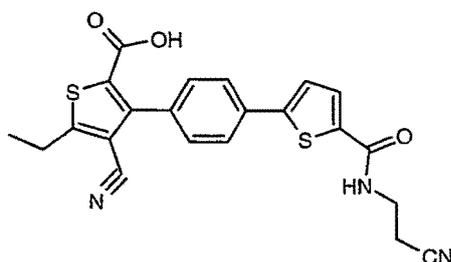
ácido 4-ciano-5-etil-3-[3'-(propano-2-sulfonilamino-metil)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-179, usando éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[3'-(propano-2-sulfonilamino-metil)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico. La fase acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico-acetato de etilo-hexanos, dando el compuesto deseado.

Ejemplo A-193

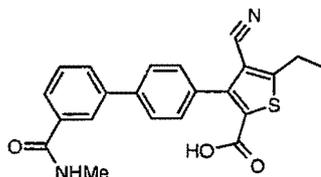
- 15 **ácido 4-ciano-3-[4-[5-(2-ciano-etilcarbamoi)-tiofen-2-il]-fenil]-5-etil tiofeno-2-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-179, usando éster etílico del ácido 4-ciano-3-{4-[5-(2-ciano-etilcarbamoil)-tiofen-2-il]-fenil}-5-etil tiofeno-2-carboxílico, a 45 °C. Después de tratamiento como en el Ejemplo A-179, el residuo se purificó por HPLC, dando 0,004 g del compuesto deseado. Espectro de masas IEN negativa (m/z): 434 (M-1).

5 Ejemplo A-193A

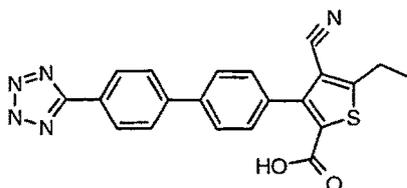
ácido 4-ciano-5-etil-3-(3'-metilcarbamoil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-179, usando el material del ácido 4-ciano-5-etil-3-(3'-metilcarbamoil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico. A la mezcla de reacción en bruto se le añadió acetato de etilo y se extrajo minuciosamente. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 M, se secaron (sulfato sódico anhidro) y se purificaron usando cartuchos de gel de sílice Strata® eluyendo con un gradiente de diclorometano-MeOH, dando 0,006 g del producto deseado. Espectro de masas IEN negativa (m/z): 389 (M-1).

Ejemplo A-194

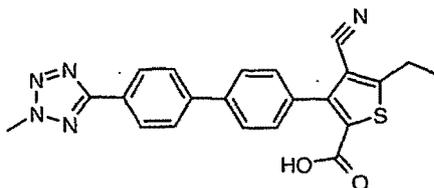
15 ácido 4-ciano-5-etil-3-[4'-(1(2)H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



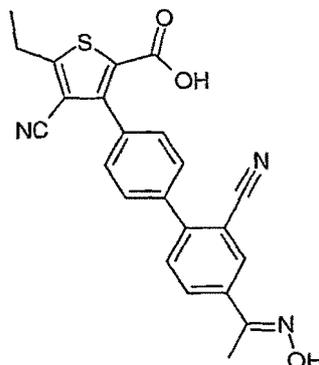
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-179, usando éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4'-(1(2)H tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico. El sólido se lavó con agua y hexano y se secó, dando 0,006 g del compuesto del título. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 402 (M+1).

20 Ejemplo A-195

ácido 4-ciano-5-etil-3-[4'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



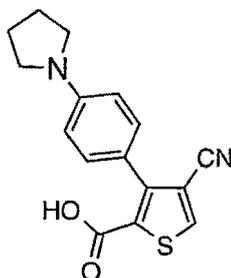
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo A-179, usando éster etílico del ácido 4-ciano-5-etil-3-[4'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-tiofeno-2-carboxílico. Se añadió HCl acuoso 1,2 M y se extrajo minuciosamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico anhidro) y se concentraron al vacío. Se purificaron por HPLC, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,0027 g). Espectro de masas IEN positiva (m/z): 416 (M+1).

Ejemplo A-196**ácido 4-ciano-3-[2'-ciano-4'-(1-hidroxiimino-etil)-bifenil-4-il]-5-etil-tiofeno-2-carboxílico**

- 5 Se añadió una solución de hidroxilamina en EtOH (0,5 ml) (de la mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (0,055 mmol) y trietilamina (0,055 mmol) a TA) sobre ácido 3-(4'-Acetil-2'-ciano-bifenil-4-il)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo A-143) en EtOH (0,5 ml) y se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a TA (se formó un sólido de color blanco) y los disolventes se retiraron a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en agua y el sólido se filtró al vacío. Espectro de masas (m/e): 416 (M++1).

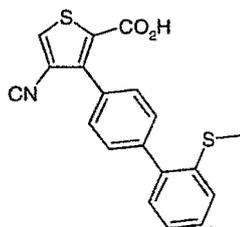
Ejemplo A-197

- 10 **ácido 4-ciano-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo A-2, ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5 metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico usando éster etílico del ácido 3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-4-ciano-5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico como material de partida. Espectro de masas (m/e): 299 (M+1).

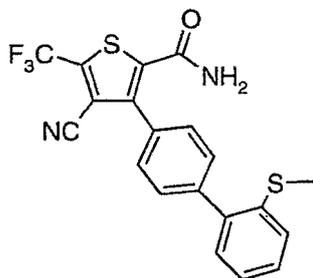
- 15 **Ejemplo A-198**

ácido 4-ciano-3-2-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo A-146 usando THF como disolvente y agitación durante 2 h a 60 °C, dando 0,08 g. Espectro de masas IEN (m/z) 374 (M+23).

Ejemplo AM-1

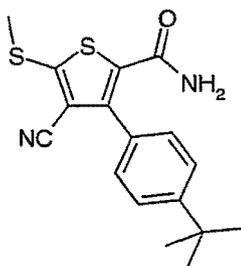
amida del ácido 4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico



- 5 Se preparó sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del procedimiento general de la amida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico partiendo del compuesto del título, ácido 4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-5-trifluorometiltiofeno-2-carboxílico: EM observado (M-1) 417.

Ejemplo AM-2

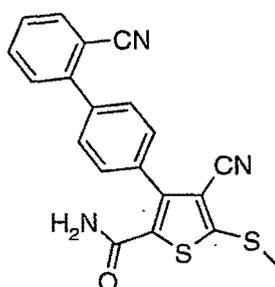
amida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico acide amida



- 10 Se combinó ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,272 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂ en un fondo redondo de 25 ml. Se añadió cloruro de oxalilo (0,33 mmol) seguido de (0,06 mmol) de DMF. La mezcla se agitó durante 1 h a TA y se concentró en el evaporador rotatorio a sequedad. El residuo resultante se disolvió en 3 ml de CH₂Cl₂ y se añadió NH₄OH conc. (2,8 mmol). Un sólido precipitó inmediatamente. La reacción se concentró a sequedad y se sometió a cromatografía sobre una placa de cromatografía radial de 1000 micrómetros (Si) eluyendo con MeOH al 5%/CH₂Cl₂. Las fracciones deseadas se concentraron, proporcionando el compuesto del título deseado: EM observado (M+1) 331,4.
- 15

Ejemplo AM-3

amida del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico

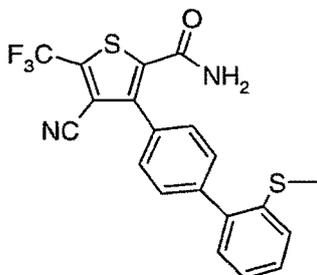


- 20 Se preparó una solución de ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (250 mg, 0,66 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 2 gotas de DMF seca y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,1 ml, 1,15 mmol) durante cinco minutos. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante una hora. Se añadieron 0,1 ml más de cloruro de oxalilo y la agitación continuó durante una hora más. La mezcla de reacción se concentró, dando un sólido de color amarillo. El cloruro de ácido en bruto se disolvió en 5 ml de THF, se enfrió a 0 °C y se añadieron 2 ml de NH₄OH concentrado.
- 25

Después de agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó con 20 ml de hielo-agua y el sólido se retiró por filtración, aclarándolo bien con agua. Se secó al vacío durante una noche, dando el compuesto del título, 175 mg (70%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN-, m/e) = 374 (M+1); HPLC = 97%.

Ejemplo AM-4

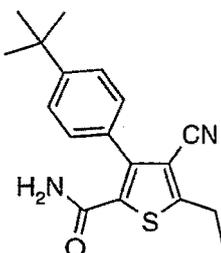
5 amida del ácido 4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico



Se preparó sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de la amida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico partiendo del compuesto del título, ácido 4-ciano-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico: EM observado (M-1) 417.

10 Ejemplo AM-5

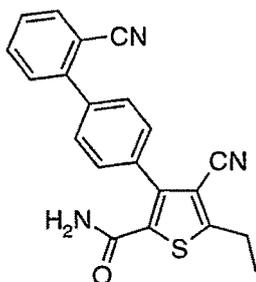
amida del ácido 3-(4-terc-Butil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo AM-3 usando ácido 3-(4-terc-Butil-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (300 mg, 0,96 mmol), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento = 284 mg (95%). EM (EN+, m/e) = 313 (M++1); HPLC = 98%.

Ejemplo AM-6

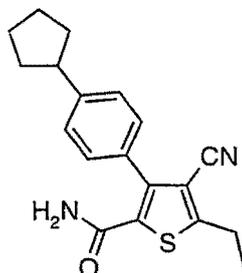
amida del ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo AM-3 usando ácido 4-ciano-3-(2'-ciano-bifenil-4-il)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (300 mg, 0,84 mmol). Rendimiento = 241 mg (81%). EM (EN+, m/e) = 358 (M++1); HPLC = 94%.

Ejemplo AM-7

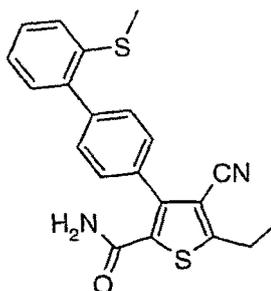
amida del ácido 4-ciano-3-(4-ciclopentil-fenil)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo AM-3 usando ácido 4-ciano-3-(4-ciclopentil-fenil)-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (250 mg, 0,77 mmol). Rendimiento = 243 mg (97%). EM (EN+, m/e) = 325 (M+1); HPLC = 98%.

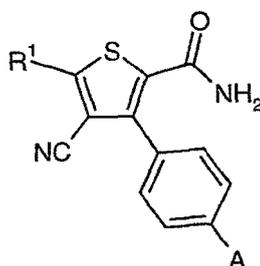
Ejemplo AM-8

amida del ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo AM-3 usando ácido 4-ciano-5-etil-3-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-tiofeno-2-carboxílico (174 mg, 0,46 mmol). Rendimiento = 139 mg (80%). EM (EN-, m/e) = 377 (M+1); HPLC = 95%.

Las siguientes amidas se prepararon como se describe en la Tabla AM-1 de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo AM-2:



15

Tabla AM-1

Nº:	R ¹	A	Datos
AM-9	MeS	2-cianofenilo	espectro de masas (m/e): 374 (M+1)
AM-10	Etilo	Tiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 339 (M+1)
AM-12	Etilo	3-cianopiridina-2-ilo	espectro de masas (m/e): 359 (M+1)
AM-14	Etilo	3-metiltio-tiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 383 (M-1)
AM-15	Etilo	3-ciano-tiofen-2-ilo	espectro de masas(m/e): 364 (M+1)

Ejemplo AM-16**4-Ciano-5-etil-3-(4-tiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxamida**

5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,050 ml, 0,57 mmol) a una suspensión de ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-tiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,15 g, 0,44 mmol) y DMF (0,1 ml) en diclorometano a 0 °C. Se agitó durante 1 h a 23 °C y se añadió una solución 1 M de amoníaco en dioxano (5 ml). Se concentró al vacío, el sólido se suspendió en acetato de etilo y se filtró, dando 0,052 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 340 (M+1), 362 (M+23).

10 Las siguientes amidas se prepararon como se describe en la Tabla AM-2 de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en la preparación general amida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico:

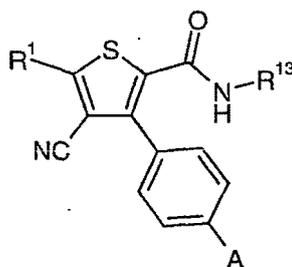
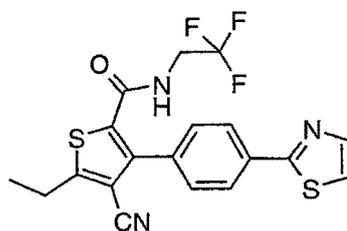


Tabla AM-2

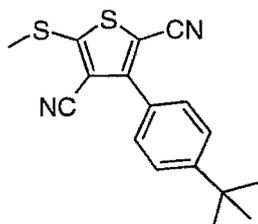
Nº:	R ¹	A	R ¹³	Datos
AM-30	Etilo	Terc-butilo	1H-Tetrazol-5-ilo	espectro de masas (m/e): 381 (M+1).
AM-31	Etilo	Terc-butilo	[1,3,4]Tiadiazol-2-ilo	espectro de masas (m/e): 395 (M+1).
AM-32	Etilo	Terc-butilo	[1,2,4]Triazol-3-ilo	espectro de masas (m/e): 378 (M-1).
AM-33	Etilo	2-cianofenilo	1H-Tetrazol-5-ilo	espectro de masas (m/e): 426 (M+1).
AM-34	Etilo	Ciclopentilo	1H-Tetrazol-5-ilo	espectro de masas (m/e): 393 (M+1).
AM-35	MeS	t-Butilo	isopropilo	RMN H (DMSO-d6) δ: 0,865 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 1,30 (s, 9H); 2,75 (s, 3H); 3,8 (m, 1H); 6,9 (d a, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,52 (m, 2H)
AM-36	MeS	t-Butilo	CH ₃	RMN H (DMSO-d6) δ: 1,30 (s, 9H); 2,58 (d, 3H, J=4,3 Hz); 2,74 (s, 3H); 7,34 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 7,66 (m, 1H)

15 Ejemplo AM-37**(2,2,2-trifluoroetil)amida del ácido 4-ciano-5-etil-3-(4-tiazol-2-il-fenil)-tiofeno-2-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en la preparación del Ejemplo AM-16 usando 2,2,2-(trifluoroetil)amina (2 equiv.). La mezcla de reacción se lavó con agua, una solución acuosa 0,5 M de NaOH (x 3), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El sólido se lavó con éter dietílico-hexanos, dando 0,015 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 422 (M+1), 444 (M+23).

Ejemplo C-1

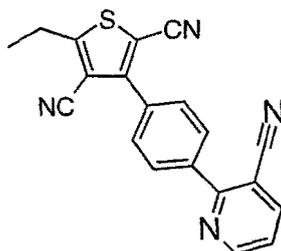
3-(4-terc-Butil-fenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2,4-dicarbonitrilo



Se añadió amida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,121 mmol) a 0,5 ml de CH₃CN y se añadieron 18 mg de paraformaldehído y ácido fórmico (1,59 mmol). Se calentó durante 6 h. Se concentró y se purificó por cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo/hexanos, proporcionando el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (c, 4H, J = 12,0 Hz), 2,80 (s, 3H) y 1,42 (s, 9H).

Ejemplo C-2

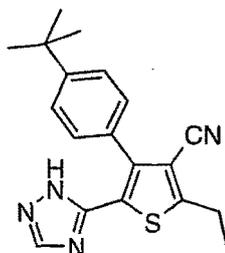
3-[4-(3-Ciano-piridin-2-il)-fenil]-5-etil-tiofeno-2,4-dicarbonitrilo



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo AM-3 usando ácido 4-ciano-5-etil-3-[4-(3-ciano-piridin-2-il)-fenil]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo A-127). Rendimiento = (10%). EM (EN+, m/e) = 341 (M++1). más el 18% de amida del ácido 4-ciano-3-[4-(3-ciano-piridin-2-il)-fenil]-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (ejemplo AM-12).

Ejemplo T-1

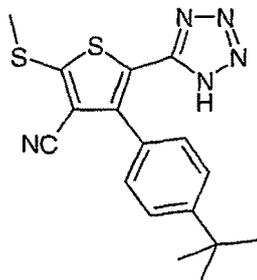
4-(4-terc-Butil-fenil)-2-etil-5-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-tiofeno-3-carbonitrilo



Se disolvió dimetilaminometilenoamida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-etil-tiofeno-2-carboxílico (261 mg, 0,71 mmol) en 2 ml de ácido acético glacial, se añadió hidrazina monohidrato (50 ml, 1,03 mmol) y se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 90 minutos, la reacción se enfrió ligeramente, se vertió en 50 µl de hielo-agua y se agitó durante veinte minutos. El sólido resultante se retiró por filtración y se aclaró con 10 ml de agua. Se secó al vacío durante una noche, dando el compuesto del título, 206 mg (86%). EM (EN+, m/e) = 337 (M++1); HPLC = 100%.

Ejemplo T-2

4-(4-terc-Butil-fenil)-2-metilsulfanil-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofeno-3-carbonitrilo



- 5 Se combinaron amida del ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (0,142 mmol) y 1,5 ml de CH₃CN con NaN₃ (0,43 mmol) y SiCl₄ (0,142 mmol) en CH₂Cl₂ y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El análisis por EM mostró el producto deseado y material de partida. Se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía radial (Si) sobre una placa de 1000 micrómetros eluyendo con MeOH al 5%/AcOH al 0,5%/CH₂Cl₂. Las fracciones deseadas se concentraron, proporcionando el compuesto del título deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (c, 4H, J = 22 Hz), 2,73 (s, 3H), y 1,35 (s, 9H), EM observado (M+1) 356,2.
- 10 Los siguientes tetrazoles se prepararon como se expone para la Tabla T-1 de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4-(4-terc-butil-fenil)-2-metilsulfanil-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofeno-3-carbonitrilo.

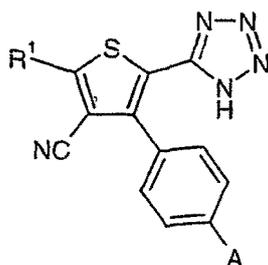
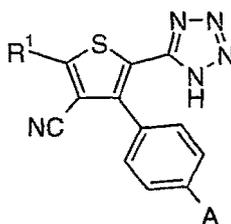


Tabla T-1

Nº:	R1	A	Datos
T-3	MeS	Terc-butilo	espectro de masas (m/e): 3356 (M+1).
T-4	Etilo	2-fluorofenilo	espectro de masas (m/e): 376 (M+1).
T-5	MeS	2-cianofenilo	espectro de masas (m/e): 399 (M-1).
T-6	Etilo	2-cianofenilo	espectro de masas (m/e): 383 (M+1).
T-7	Etilo	2-metiltiofenilo	espectro de masas (m/e): 404 (M+1).
T-8	Etilo	Terc-butilo	espectro de masas (m/e): 336 (M-1).
T-9	Etilo	Ciclopentilo	espectro de masas (m/e): 350 (M+1).
T-10	Etilo	Tiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 364 (M+1).
T-11	Etilo	3-cianopiridina-2-ilo	espectro de masas (m/e): 384 (M+1).
T-12	Etilo	3-clorotiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 396 (M-1).

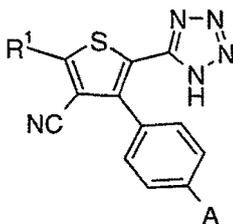
15 Ejemplo General T-13

2-R¹-5-(1(2)H-tetrazol-5-il)-4-(4-A-fenil)-tiofeno-3-carbonitrilo

R= Me, Et

5 Se combinaron 4-yodo-2-R¹-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofeno-3-carbonitrilo (preparación 53 y 56) (1,0 mmol), el boronato de fenilo correspondiente (1,0-1,1 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 mmol) y una solución 2 M de carbonato sódico (4 mmol) en DME (10 ml) y se calentaron a reflujo. Después de 18-24 horas, se enfriaron a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano:MeOH, proporcionando el compuesto del título.

Los siguientes tetrazoles se prepararon como se expone en la Tabla T-2 de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo General T-13, 2-R¹-5-(1(2)H-tetrazol-5-il)-4-(4-A-fenil)-tiofeno-3-carbonitrilo.



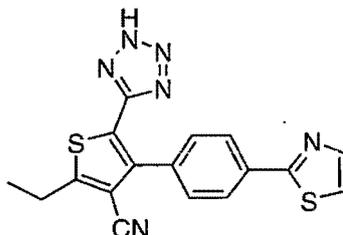
10 R= Me, Et

Tabla T-2

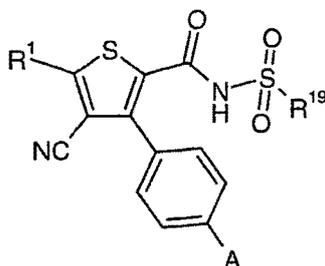
Ej. N°	R ¹	A	Datos
T-14	Metilo	3-metiltio-tiofeno-2-ilo	espectro de masas (m/e): 396 (M+1).
T-15	Etilo	4-Ciano-5-etil-tiofeno-2-(1H-tetrazol-5-il)-3-ilo	espectro de masas (m/e): 485 (M+1).
T-16	Etilo	3-tiometiltiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 408 (M-1).
T-18	Etilo	3-cianotiofen-2-ilo	espectro de masas (m/e): 389 (M+1).

Ejemplo T-19

2-Etil-5-(1(2)H-tetrazol-5-il)-4-(4-tiazol-2-il-fenil)-tiofeno-3-carbonitrilo



15 Se añadió tetracloruro de silicio (1 M en diclorometano, 0,59 mmol) a una suspensión de azida sódica (0,116 g, 1,76 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml) y se calentó durante 5 min a 95 °C. Se añadió 4-ciano-5-etil-3-(4-tiazol-2-il-fenil)-tiofen-2-carboxamida (0,05 mg, 0,147 mmol, se mezcló con 1 equiv. de tetracloruro de silicio y 3 equiv. de azida sódica) en acetonitrilo y se agitó a reflujo durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (x 2) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (x 2).
 20 Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron. Se purificaron por cartuchos SPE de fase inversa, dando 0,041 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas IEN positiva (m/z): 365 (M+1), 387 (M+23).

Ejemplo General S-1**[4-ciano-3-(4-A-fenil)- 5-R¹-tiofeno- 2-carbonil]-amida del ácido R¹⁹-sulfónico**

5 Se disolvió el ácido carboxílico (0,20 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron alquil-sulfonamida (0,25 mmol), DMAP (0,23 mmol) y clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-etilcarbodiimida (0,25 mmol). Las mezclas resultantes se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyeron con 20 ml de CH₂Cl₂, se lavaron con HCl 1 N (1 x 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice en 1/9 de MeOH/CH₂Cl₂, dando el compuesto del título.

10 Las siguientes acil sulfonamidas se prepararon como se expone en la Tabla S-1 de manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo general S-1:

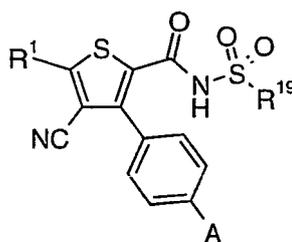


Tabla S-1

Nº:	R ¹	A	R ¹⁹	Datos
S-2	MeS	t-Butilo	Metilo	Espectro de masas (m/e): 407 (M-1)
S-3	MeS	t-Butilo	i-Propilo	Espectro de masas (m/e): 437 (M+1)
S-4	MeS	1-pirrolidina	i-Propilo	Espectro de masas (m/e): 450 (M+1)
S-5	MeS	1-pirrolidina	Metilo	Espectro de masas (m/e): 422 (M+1)
S-6	Etilo	2-fluorofenilo	Metilo	Espectro de masas (m/e): 429 (M+1)
S-7	Etilo	2-metiltiofenilo	Metilo	Espectro de masas (m/e): 429 (M+1)
S-8	Etilo	2-metiltiofenilo	Isopropilo	Espectro de masas (m/e): 429 (M+1)
S-9	MeS	2-cianofenilo	Metilo	Espectro de masas (m/e): 452 (M-1)
S-10	Me ₂ N	Tiofen-2-ilo	Metilo	Espectro de masas (m/e): 432 (M+1)
S-11	Etilo	Tiofen-2-ilo	Metilo	Espectro de masas (m/e): 415 (M+1)
S-11	MeS	t-Butilo	CF ₃	Espectro de masas (m/e). 461 (M-1)

15 La capacidad de los compuestos de Fórmula I para potenciar respuestas mediadas por receptores de glutamato puede determinarla un experto habitual en la materia. Por ejemplo, véase la Patente de Estados Unidos Nº 6.303.816. En particular, puede utilizarse el siguiente ensayo:

En la caracterización electrofisiológica de potenciadores de receptores de AMPA, se usan células HEK293, que expresan de manera estable iGluR4 humano (obtenidas como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente Europa Nº EP-A1-0583917). La solución de registro extracelular contiene (en mM) NaCl 140, KCl 5, HEPES 10, 20 MgCl₂ 1, CaCl₂ 2, glucosa 10, pH = 7,4 con NaOH, mOsm 295 kg-1. La solución de registro intracelular contiene (en mM): CsCl 140, MgCl₂ 1, HEPES 10, ácido (N-[2-hidroxietyl]piperazin-N1-[2-etanosulfónico]) 10 EGTA (ácido etilenbis(oxietilen-nitrilo)tetraacético), pH = 7,2 con CsOH, mOsm 295 kg-1. Con estas soluciones, las pipetas de registro poseen una resistencia de 2-3-MΩ. Usando la técnica de pinzamiento de voltaje de célula completa (Hamill y col. (1981)Pflügers Arch., 391: 85-100), las células se pinzan con voltaje a -60 mV y se provocan respuestas de corriente

de control a glutamato 1 mM. Las respuestas a glutamato 1 mM se determinan después en presencia del compuesto de ensayo. Los compuestos se consideran activos en este ensayo si, a una concentración de ensayo de 10 μ M o menor, producen un aumento mayor del 10% en el valor de la corriente provocada por glutamato 1 mM.

5 Para determinar la potencia de los compuestos de ensayo, la concentración del compuesto de ensayo, tanto en la solución de baño como en la aplicada conjuntamente con glutamato, se aumentó en unidades semilogarítmicas hasta observarse el efecto máximo. Los datos recogidos de esta manera se ajustan a la ecuación de Hill, produciendo un valor CE_{50} , indicador de la potencia del compuesto de ensayo. La reversibilidad de la actividad del compuesto de ensayo se determinó evaluando respuestas de control a glutamato 1 mM. Una vez re-establecidas las respuestas de control a la exposición a glutamato, se determinó la potenciación de estas respuestas por ciclotiazida
10 100 μ M por su inclusión tanto en la solución de baño como en la solución que contenía glutamato. De esta manera, puede determinarse la eficacia del compuesto de ensayo con respecto a la de la ciclotiazida.

Asimismo, determinados modelos animales de desesperación conductual, que puede realizar un experto habitual en la materia para evaluar los compuestos de la presente invención, son predictivos de actividad antidepresiva en el hombre, tal como el ensayo de nado forzado y el de suspensión por la cola. Véase, por ejemplo, "Experimental
15 Approaches to Anxiety and Depression" Editado por J.M. Elliott, y col., (1992), John Wiley & Sons Ltd., Capítulo 5, Behavioural Models of Depression, Porsolt y Lenegre, páginas 73-85.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, en el presente documento se describe una composición farmacéutica, que
20 comprende un compuesto de Fórmula II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando principios bien conocidos y fácilmente disponibles. En la fabricación de los compuestos de la presente invención, el principio activo se mezclará normalmente con un transportador o se diluirá mediante un transportador o se incluirá dentro de un transportador y
25 puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el transportador sirve como un diluyente, éste puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones
30 inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Algunos ejemplos de transportadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe con agua, metilcelulosa, metil y propil hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden adicionalmente incluir agentes lubricantes,
35 agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saporíferos. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la materia.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada
40 dosificación de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg

a aproximadamente 100 mg y más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg del compuesto de Fórmula I o Fórmula II. La expresión “forma de dosificación unitaria” se refiere a una unidad físicamente individual adecuada como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un transportador, diluyente o excipiente farmacéutico adecuado.

Como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a un mamífero, tal como un ratón, una cobaya, una rata, un perro o un ser humano. Se entiende que el paciente preferido es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, cada uno de los términos “tratamiento” o “tratar” significa aliviar los síntomas, eliminar la causa temporal o permanente o prevenir o retrasar la aparición de los síntomas del trastorno indicado. Como tal, los compuestos de la presente invención pueden usarse tanto para administración terapéutica como profiláctica.

Como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II que es eficaz, después de una administración de dosis sencilla o múltiple a un paciente, en el tratamiento del paciente que padece del trastorno indicado.

Una cantidad eficaz puede determinarla fácilmente el especialista diagnosticador, así como un experto en la materia, usando técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad o dosis eficaz, el especialista diagnosticador considera diversos factores, que incluyen, pero sin limitación: la especie de mamífero; su envergadura, edad y salud general; la enfermedad o trastorno específico implicado; el grado de implicación o la implicación de la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación simultánea; y otras circunstancias importantes.

Los compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden administrarse mediante diversas vías incluyendo la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal o intranasal. Como alternativa, los compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden administrarse por infusión continua. Una dosis diaria típica contendrá de desde aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg del compuesto de Fórmula I o Fórmula II. Preferentemente, las dosis diarias serán de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg.

En el análisis final, el médico encargado del caso, también debe establecer las dosificaciones de los fármacos usados en las combinaciones expuestas en el presente documento, usando el conocimiento de los fármacos, las propiedades de los fármacos en combinación, determinadas en ensayos clínicos, y las características del paciente, incluyendo enfermedades distintas a las tratadas por el médico al paciente. En el presente documento se proporcionan descripciones generales de las dosificaciones y algunas dosificaciones preferidas. Las pautas de dosificación para algunos de los fármacos se proporcionarán en primer lugar por separado; para crear una pauta para cualquier combinación deseada, se seleccionarían las pautas para cada uno de los fármacos componentes.

Olanzapina: de aproximadamente 0,25 a 50 mg, una vez/día; prefiriéndose de 1 a 30 mg, una vez/día; y más preferentemente de 1 a 25 mg una vez/día;

Clozapina: de aproximadamente 12,5 a 900 mg al día; prefiriéndose de aproximadamente 150 a 450 mg al día;

Risperidona: de aproximadamente 0,25 a 16 mg al día; prefiriéndose de aproximadamente 2-8 mg al día;

Sertindol: de aproximadamente 0,0001 a 1,0 mg/kg al día;

Quetiapina: de aproximadamente 1,0 a 40 mg/kg proporcionada una vez al día o en dosis divididas;

Ziprasidona: de aproximadamente 5 a 500 mg al día; prefiriéndose de aproximadamente 50 a 100 mg al día;

- 5 Aripiprazol: de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg al día, prefiriéndose de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg al día.

Fluoxetina: de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg, una vez/día; prefiriéndose, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg una vez/día; prefiriéndose para la bulimia y enfermedad obsesiva-compulsiva, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 mg una vez/día;

- 10 Duloxetina: de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg una vez/día; prefiriéndose de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg una vez/día;

Venlafaxina: de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 mg de una a tres veces/día; prefiriéndose de aproximadamente 25 a aproximadamente 125 mg tres veces/día;

- 15 Milnacipran: de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de una a dos veces/día; prefiriéndose de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg dos veces/día;

Citalopram: de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg una vez/día; prefiriéndose de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg una vez/día;

Fluvoxamina: de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 mg una vez/día; prefiriéndose de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg una vez/día;

- 20 Paroxetina: de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg una vez/día; prefiriéndose de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mg una vez/día.

Sertralina: de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 mg una vez/día; prefiriéndose, de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg una vez/día;

- 25 Donepezil: de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, una vez/día; prefiriéndose de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, una vez/día.

Rivastigmina: de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg al día; prefiriéndose de aproximadamente 5 a 12 mg al día;

Galantamina: de aproximadamente 4 mg a 64 mg al día; prefiriéndose de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 32 mg al día;

- 30 Memantina: de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg/kg al día, prefiriéndose aproximadamente 20 mg al día.

En más términos generales, se crearía una combinación seleccionando una dosificación del primer y segundo compuesto componente de acuerdo con el espíritu de las pautas anteriores.

- 35 La terapia complementaria se realiza administrando un primer componente junto con el segundo componente de alguna manera que proporcione niveles eficaces de los compuestos en el organismo al mismo tiempo. Todos los

compuestos en cuestión se encuentran disponibles por vía oral y normalmente se administran por esta vía, y es por esto que se prefiere la administración oral de la combinación complementaria. Pueden administrarse conjuntamente, en una sola forma de dosificación o pueden administrarse por separado.

5 Sin embargo, la administración oral no es la única vía ni incluso la única vía preferida. Por ejemplo, la administración transdérmica puede ser muy deseable en pacientes olvidadizos o que se niegan a tomar medicinas por vía oral. En circunstancias particulares, uno de los fármacos puede administrarse por una vía, tal como la vía oral, y el resto puede administrarse por vía transdérmica, percutánea, intravenosa, intramuscular, intranasal o intrarrectal. La vía de administración puede variar de cualquier manera, estando limitada por las propiedades físicas de los fármacos y la comodidad del paciente y su cuidador.

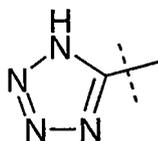
10 La combinación complementaria puede administrarse como una composición farmacéutica sencilla, y así las composiciones farmacéuticas que incorporan ambos compuestos se desvelan en el presente documento de la presente invención. Tales composiciones pueden adoptar cualquier forma física que sea farmacéuticamente aceptable, pero particularmente se prefieren las composiciones farmacéuticas que se usan por vía oral. Tales composiciones farmacéuticas complementarias contienen una cantidad eficaz de cada uno de los compuestos, la cual se relaciona con la dosis diaria de los compuestos a administrar. Cada unidad de dosificación complementaria puede contener la dosis diaria de todos los compuestos o puede contener una fracción de la dosis diaria, tal como un tercio de la dosis. Como alternativa, cada unidad de dosificación puede contener toda la dosis de uno de los compuestos y una fracción de la dosis de los otros compuestos. En tal caso, el paciente tomaría diariamente una de las unidades de dosificación de combinación y una o más unidades que contuviesen solo los otros compuestos. Las cantidades de cada fármaco contenido en cada unidad de dosificación dependen de la identidad de los fármacos seleccionados para la terapia y de otros factores tales como la prescripción para la cual se está administrando la terapia complementaria.

25 Los principios inertes y la manera de formular las composiciones farmacéuticas complementarias son convencionales, excepto por la presencia de la combinación desvelada en el presente documento. En este caso, pueden usarse los procedimientos de formulación normales usados en la ciencia farmacéutica. Pueden usarse todos los tipos de composiciones habituales, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, pulverizaciones o polvos intranasales, trociscos, supositorios, parches transdérmicos y suspensiones. En general, las composiciones contienen de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 50% de los compuestos en total, dependiendo de las dosis deseadas y del tipo de composición a usar. La cantidad de los compuestos, sin embargo, se define mejor como la cantidad eficaz, es decir, la cantidad de cada compuesto que proporciona la dosis deseada al paciente que necesita dicho tratamiento. La actividad de las combinaciones complementarias no depende de la naturaleza de la composición, de manera que las composiciones se seleccionan y se formulan exclusivamente por comodidad y ahorro. Cualquiera de las combinaciones puede formularse en cualquier forma de composición deseada.

35 Como con cualquier grupo de compuestos relacionados estructuralmente que posee una utilidad genérica particular, se prefieren ciertos grupos y configuraciones para los compuestos de Fórmula I y Fórmula II como se expone a continuación.

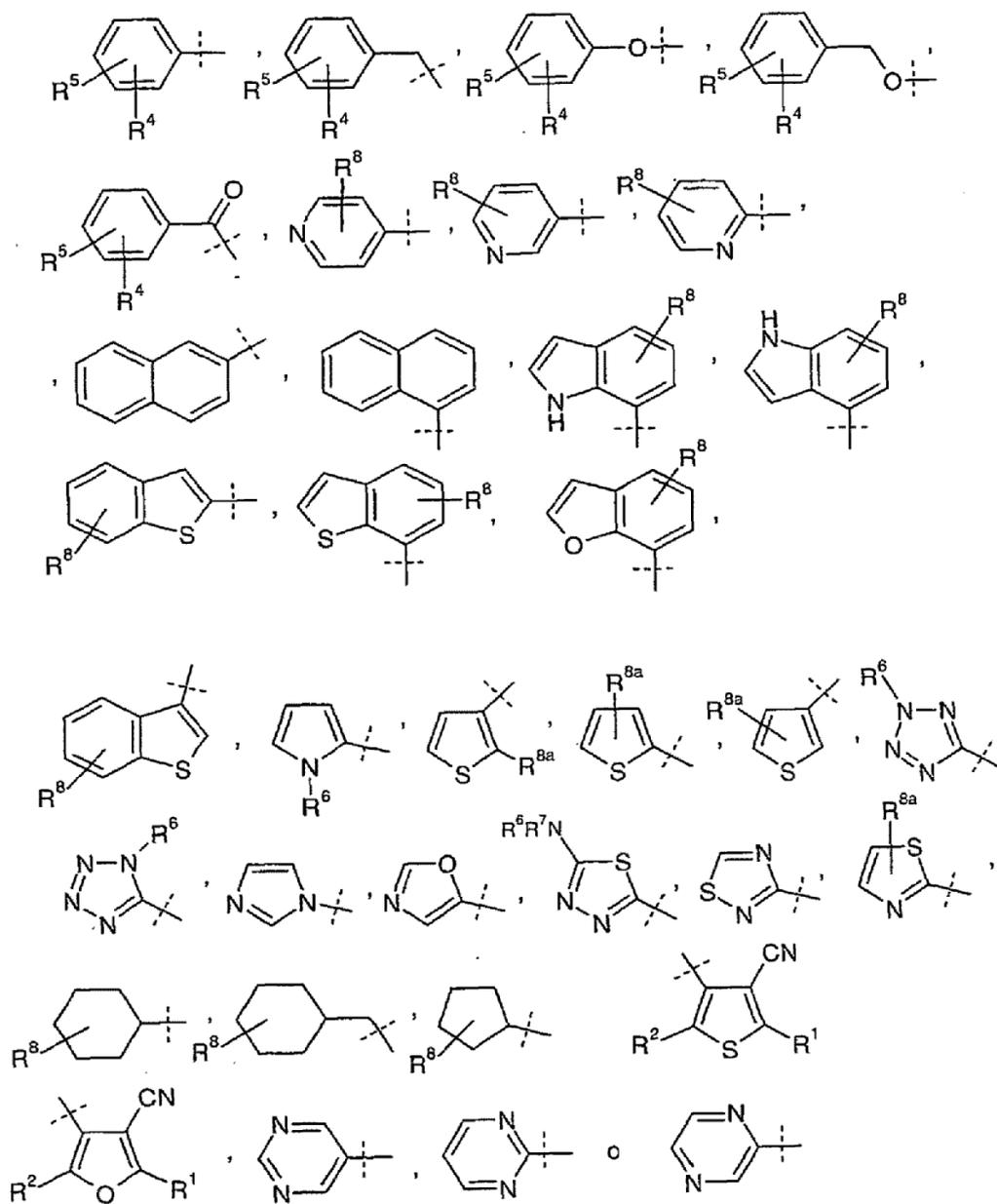
40 Con respecto un sustituyente R^1 , se prefieren los compuestos en los que R^1 es hidrógeno, F, $-OCH_3$, $-SCH_3$, CF_3 , $-C(=O)CH_3$, metilo o etilo, siendo especialmente preferidos hidrógeno, $-SCH_3$, CF_3 , metilo o etilo, y siendo mucho más preferido etilo.

Con respecto un sustituyente R^2 en compuestos de Fórmula I, se prefieren los compuestos en los que R^2 es $-CO_2H$ - $CONHSO_2$ alquilo (C1-4), o

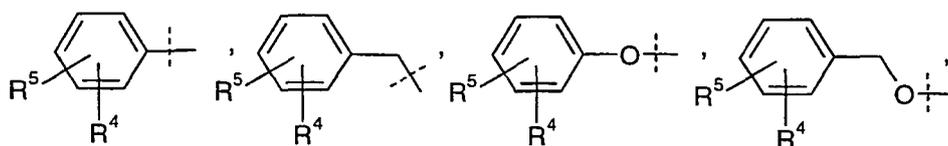


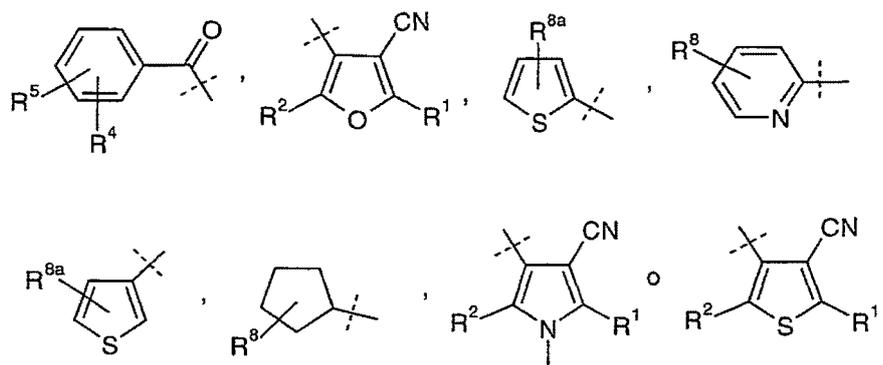
siendo especialmente preferido CO_2H .

45 Con respecto un sustituyente A, se prefieren compuestos en los que A es; $-(CH_2)_mNHSO_2R^{12}$, $-CH(CH_3)(CH_2)_pNHSO_2R^{12}$, $-(CH_2)_pCH(CH_3)NHSO_2R^{12}$, $-O(CH_2)_nNHSO_2$ alquilo (C1-4),

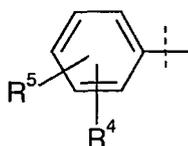


siendo especialmente preferidos $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)\text{NHSO}_2\text{R}^{12}$, $-(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHSO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{alquilo}(\text{C}1-4)$,





y; siendo mucho más especialmente preferido



5 Con respecto un sustituyente R^4 , se prefieren compuestos en los que R^4 es hidrógeno, F, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -C(=O)NH alquilo (C1-4), -NHC(=O)alquilo (C1-4), -NHSO₂R¹⁰, -CN, -CO₂H, -C(=O)alquilo (C1-4) o -Salquilo (C1-4), y se prefieren especialmente compuestos en los que R^4 es hidrógeno, -alcoxi (C1-4), -CN o -Salquilo (C1-4), y son mucho más especialmente preferidos compuestos en los que R^4 es hidrógeno, -CN, etoxi o -SCH₃.

Con respecto un sustituyente R^5 , se prefieren compuestos en los que R^5 es hidrógeno, F, Cl y -alquilo (C1-4), siendo especialmente preferidos hidrógeno, F y metilo, y siendo mucho más especialmente preferido hidrógeno.

10 Con respecto un sustituyente R^6 , se prefieren compuestos en los que R^6 es hidrógeno o metilo, siendo especialmente preferido hidrógeno.

Con respecto un sustituyente R^7 , se prefieren compuestos en los que R^7 es hidrógeno o metilo, siendo especialmente preferido hidrógeno.

Con respecto un sustituyente R^8 , se prefieren compuestos en los que R^8 es hidrógeno.

15 Con respecto un sustituyente R^{10} , se prefieren compuestos en los que R^{10} es alquilo (C1-4), siendo especialmente preferidos metilo, etilo o 2-propilo, y siendo mucho más especialmente preferido metilo.

Con respecto un sustituyente R^{11} , se prefieren compuestos en los que R^{11} es alquilo (C1-4).

Con respecto un sustituyente R^{12} , se prefieren compuestos en los que R^{12} es alquilo (C1-4), siendo especialmente preferidos metilo, etilo y 2-propilo.

20 Con respecto un sustituyente R^{13} , se prefieren compuestos en los que R^{13} es alquilo (C1-4).

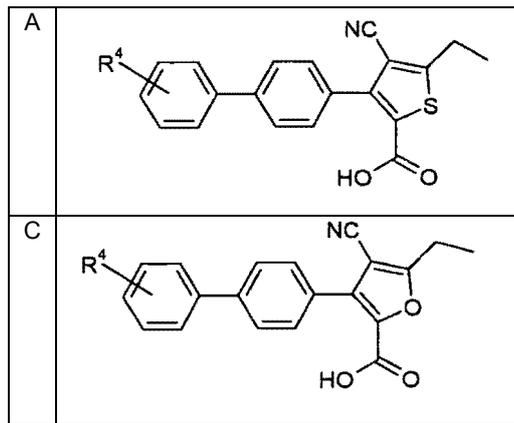
Con respecto un sustituyente R^{14} , se prefieren compuestos en los que R^{14} es alquilo (C1-4), siendo especialmente preferidos metilo, etilo o propilo.

Con respecto a m, se prefieren compuestos en los que m es 0, 1 ó 2, siendo especialmente preferido 2.

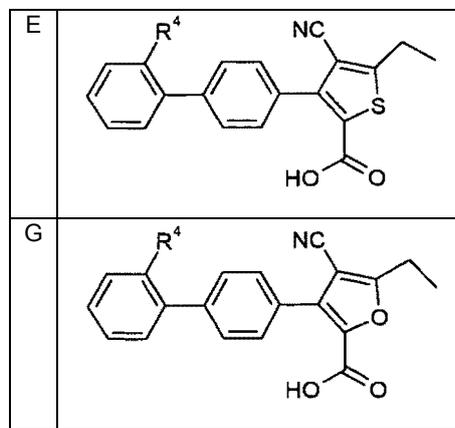
Con respecto a n, se prefieren compuestos en los que n es 1 ó 2.

25 Con respecto a p, se prefieren compuestos en los que p es 1.

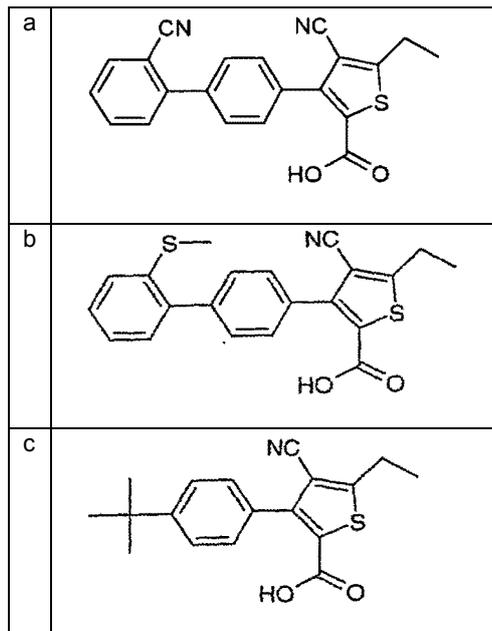
En particular, se prefieren especialmente compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales farmacéuticamente aceptables:



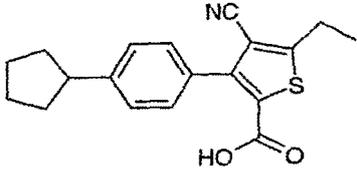
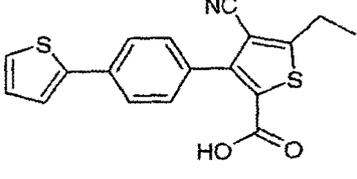
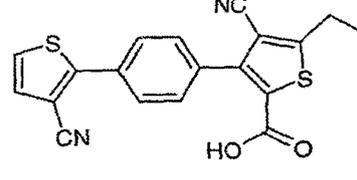
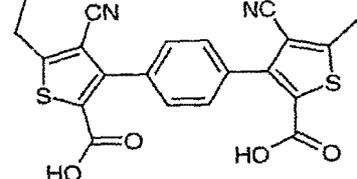
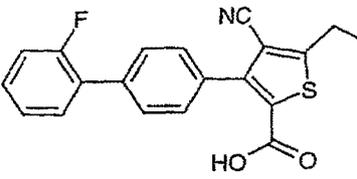
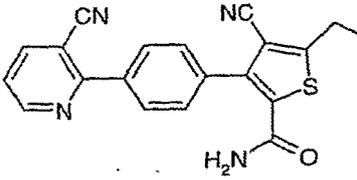
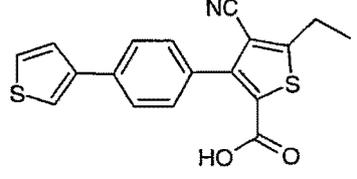
Se prefieren mucho más especialmente compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales farmacéuticamente aceptables:



5 Se prefieren particularmente los siguientes compuestos específicos y sus sales farmacéuticamente aceptables:



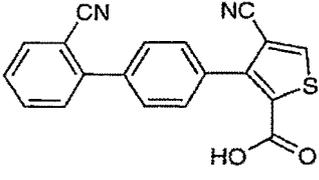
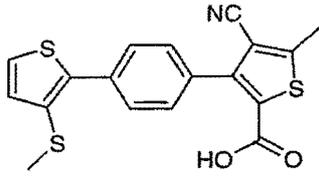
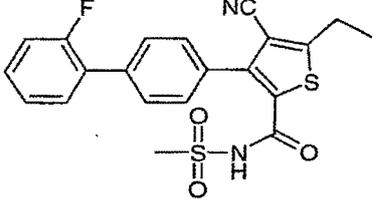
(continuación)

d	
e	
f	
g	
h	
i	
j	

(continuación)

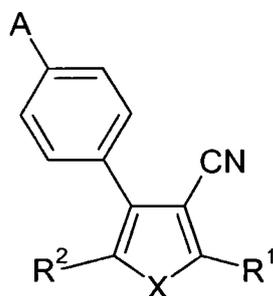
k	
l	
m	
n	
o	
p	
q	

(continuación)

r	 <chem>N#Cc1ccccc1-c2ccc(cc2)-c3cc(s3)C(=O)O</chem>
s	 <chem>CC1=C(C(=O)O)SC=C1-c2ccc(cc2)-c3cc(s3)C</chem>
t	 <chem>CC1=C(C(=O)NS(=O)(=O)C)SC=C1-c2ccc(cc2)-c3ccccc3F</chem>

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



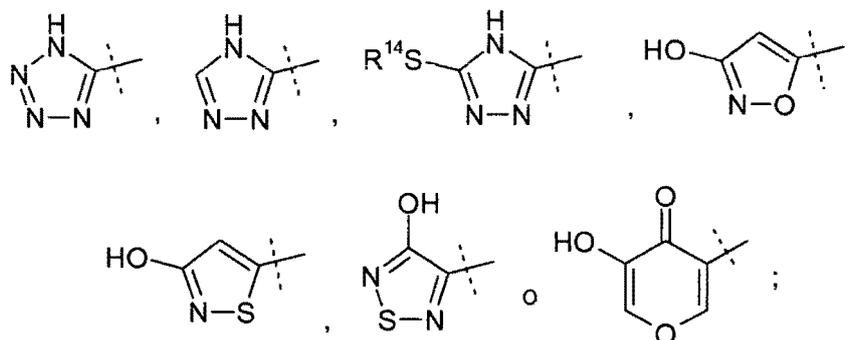
Fórmula I

en la que

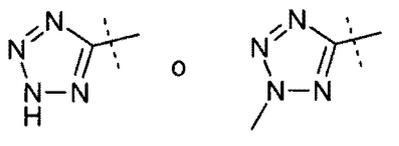
5 X representa S u O;

R¹ representa hidrógeno, F, Cl, Br, I, CHO, -CN, -S(fenilo), CF₃, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -Salquilo (C1-4), -SO
alquilo (C1-4), -SO₂alquilo (C1-4), -C(=O)alquilo (C1-3), NH₂, -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -NHcicloalquilo
(C4-7), o -N[alquil (C1-4)](CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂;

10 R² representa -CN, -CO₂H, -C(=O)NHR¹³; -C(=O)NHOH, -C(=O)NHCN, -SO₂OH, -SO₂NHalquilo (C1-4), -C(=O)
NHSO₂R¹⁹, -PH(=O)(OH), -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)NH₂, -P(=O)(OH)CH[alcoxi (C1-4)]₂, -C(=O)NHSO₂CF₃, -
C(=O)NHSO₂CH₂CF₃,



15 R⁴ representa hidrógeno, OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂Oalquilo (C1-4), F, Cl, CF₃, OCF₃, -CN, NO₂, NH₂, -
CH₂NH₂, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), -C(=O)NHalquilo (C1-4), -C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NH₂, -NHC(=O)alquilo (C1-
4), -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_mCO₂H, -C(=NOH)CH₃, -(CH₂)_mCO₂alquilo (C1-6), -C(=O)H, -C(=O)alquilo
(C1-4), -NHalquilo (C1-4), -N[alquilo (C1-4)]₂, -SR¹⁰, -SOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, SH, -CH₂SO₂NH₂, -CH₂NHC(=O)CH₃,



20 R⁵ representa hidrógeno, F, Cl, -CN, NO₂, NH₂, -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰, -alquilo (C1-4) o -alcoxi (C1-4);

R⁶ representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -SO₂R¹¹ o -C(=O)alquilo (C1-4);

R⁷ representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);

R⁸ representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4), NO₂, NH₂, -CN, -NHSO₂R¹¹ o -C(=O)alquilo (C1-4);

R^{8a} representa hidrógeno, F, Cl, Br, -alquilo (C1-4), NO₂, NH₂, NHalquilo (C1-6), N[alquilo (C1-6)]₂, -C(=O)NH₂, -CN,

-CO₂H, -Salquilo (C1-4), -NHCO₂alquilo (C1-4), -C(=O)NHCH₂CH₂CN o -C(=O)alquilo (C1-4);

25 cada uno de R¹⁰, R¹¹ y R¹² representa independientemente -alquilo (C1-4), -(CH₂)₃Cl, CF₃, NH₂, NHalquilo (C1-4),

N[alquilo (C1-4)]₂, tienilo, fenilo, -CH₂fenilo o -(CH₂)₂fenilo, en los que fenilo, como se usa en el sustituyente R¹⁰, R¹¹

o R¹², está sin sustituir o sustituido con F, Cl, Br, CF₃, -alquilo (C1-4), -alcoxi (C1-4) o acetilo;

R¹³ representa hidrógeno, -alquilo (C1-4), -CH₂CF₃, triazol o tetrazol;

R¹⁴ representa -alquilo (C1-4);

R¹⁵ representa hidrógeno o -alquilo (C1-4);

30 R¹⁹ representa alquilo (C1-4) o CF₃;

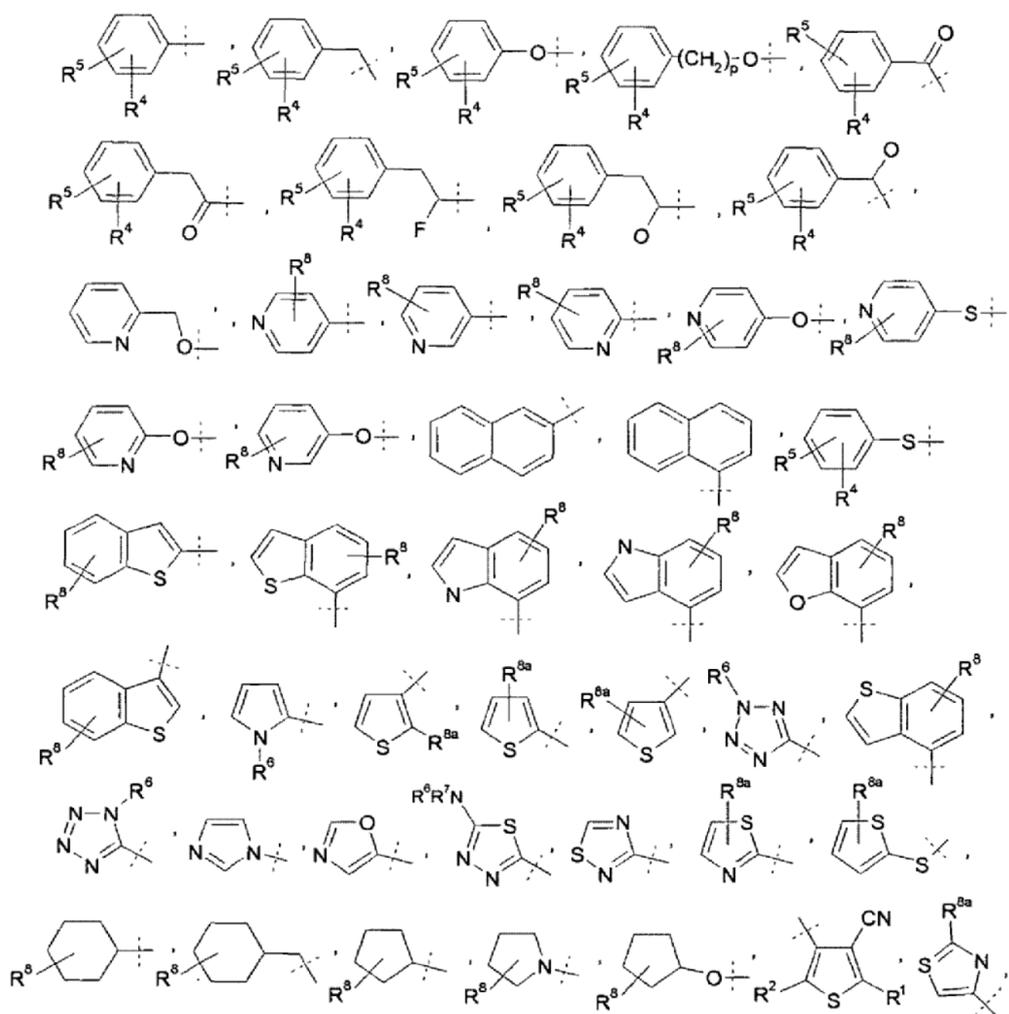
m representa 0, 1, 2 ó 3;

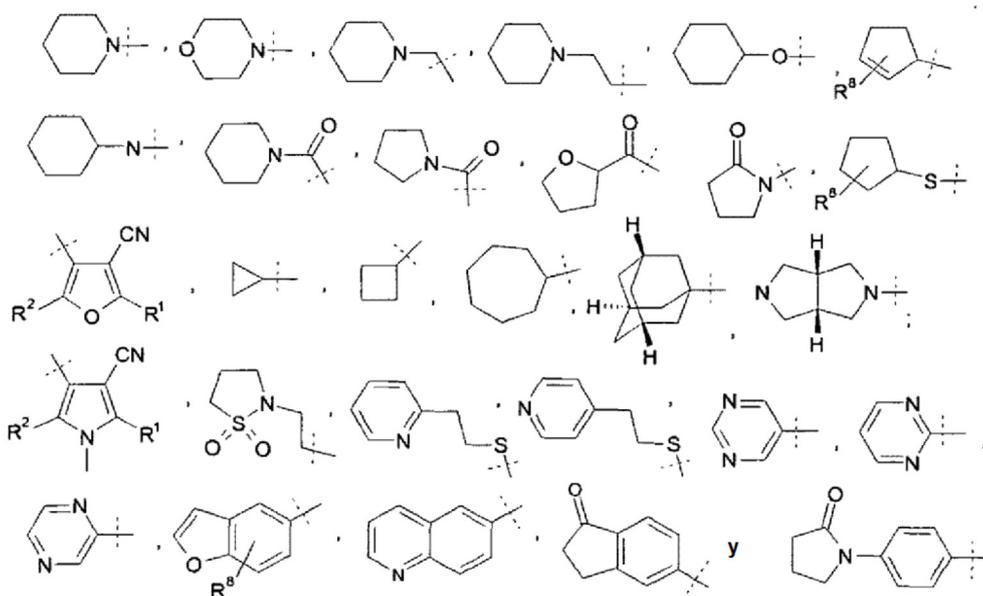
n representa 1, 2, 3 ó 4;

p representa 1 ó 2;

r representa 1 ó 2; y

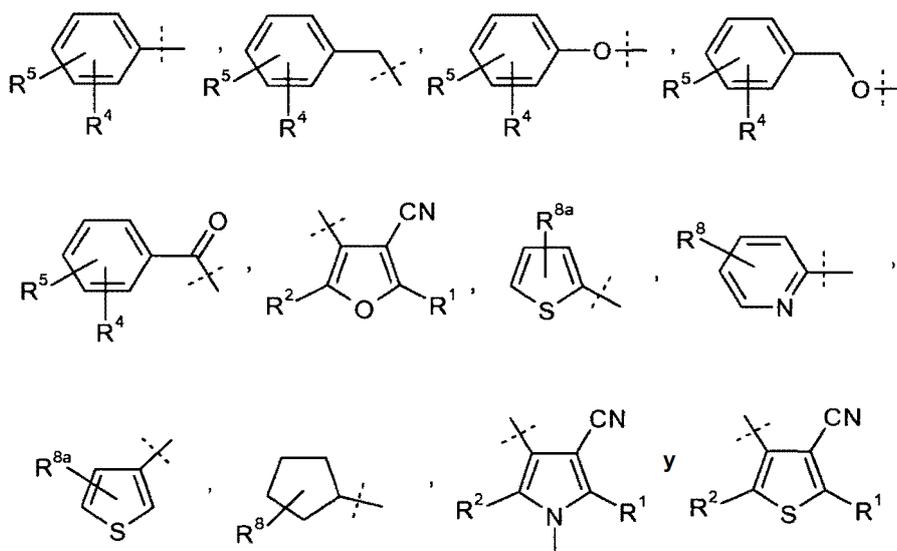
- 5 A se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, Br, I, CF₃, -(CH₂)_mCN, -C(CH₃)₂CN, NO₂, NH₂, -O(CH₂)_nNH₂, -O(CH₂)_nNHSO₂alquilo (C1-4), -O(CH₂)_nSO₂alquilo (C1-4), -C(=O)NH(CH₂)_rNHSO₂alquilo (C1-4), -Salquilo (C1-4), -alquilo (C1-6), -alcoxi (C1-4), -alquenoilo (C2-4), -alquenoiloxi (C2-4), -CO₂H, -CO₂alquilo (C1-4), -CHO, -C(=O)alquilo (C1-4), -C(=O)NH₂, -C(=O)NHalquilo (C1-6), -C(=O)NR¹⁵(CH₂)_mfenilo en el que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, -NHSO₂alquilo (C1-4), -CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -OSO₂CF₃, -O(CH₂)_nCN, -NHC(=O)alquilo (C1-4), -NHC(=O)(CH₂)_mfenilo en el que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -
- 10 (CH₂)_mNHSO₂R¹², -CH(CH₃)(CH₂)_pNHSO₂R¹², -(CH₂)_pCH(CH₃)NHSO₂R¹², -NH(CH₂)_mfenilo en el que fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, CN, -alquilo (C1-4) y -alcoxi (C1-4); -N[alquilo (C1-4)]₂, -C(=O)NHcicloalquilo (C3-6), -C(=O)NH(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -C(=O)NH(CH₂)_nNHalquilo (C1-4), -(CH₂)_nNH₂, -O(CH₂)_nSR¹⁴, -O(CH₂)_nOR¹⁴, -(CH₂)_nNHR¹², -(CH₂)_nNHcicloalquilo (C3-6), -(CH₂)_nN[alquilo (C1-4)]₂, -CH₂NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)NHR¹², -NHC(=O)N[alquilo (C1-4)]₂,
- 15



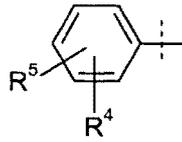


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con la condición de que el compuesto no sea:

- 5-carboxi-3-ciano-2-metiltio-4-(4-trifluorometilfenil)tiofeno;
 - 5-carboxi-3-ciano-4-(4-metilfenil)-2-metiltiofeno;
 - 5-carboxi-3-ciano-2-metiltio-4-(4-metoxifenil)tiofeno;
 - 5-amino-3-(4-metoxifenil)tiofeno-2,4-dicarbonitrilo;
 - 3-(4-bromofenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2,4-dicarbonitrilo; o
 - 3-(4-metoxifenil)-5-metilsulfanil-tiofeno-2,4-dicarbonitrilo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² representa -CO₂H.
 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X representa S.
 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X representa O.
 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A se selecciona entre el grupo que consiste en: - (CH₂)₂NHSO₂R¹², -CH(CH₃)(CH₂)NHSO₂R¹², -(CH₂)CH(CH₃)NHSO₂R¹²,



6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que A es



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa hidrógeno, -SCH₃, CF₃, metilo o etilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁵ representa hidrógeno, F, Cl o -alquilo (C1-4).
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ representa hidrógeno, -CN, etoxi o -SCH₃.
- 5 10. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.