



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 816**

51 Int. Cl.:
C07D 277/36 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02802117 .8**
86 Fecha de presentación : **15.10.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1442030**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

54 Título: **Tiofen- y tiazolsulfonamidas como agentes antineoplásicos.**

30 Prioridad: **25.10.2001 US 352012 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **De Dios, Alfonso;**
Grossman, Cora, Sue;
Hipskind, Philip, Arthur;
Lin, Ho-Shen;
Lobb, Karen, Lynn;
Lopez de Uralde Garmendia, Beatriz;
Lopez, Jose, Eduardo;
Mader, Mary, Margaret;
Richett, Michael, Enrico y
Shih, Chaun

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 269 816 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tiofen- y tiazolsulfonamidas como agentes antineoplásicos.

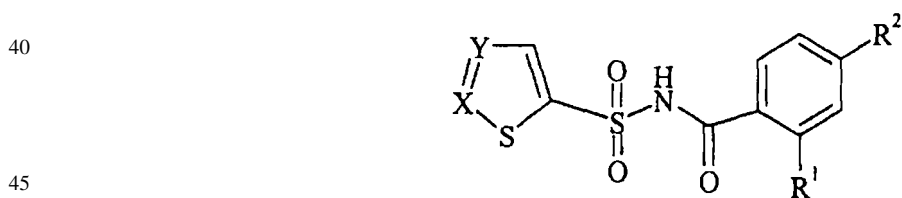
5 En los últimos años se han conseguido avances fundamentales en el desarrollo de agentes químicos y de regímenes terapéuticos para combatir las enfermedades neoplásicas. A pesar de estos continuos avances, los cánceres siguen imponiendo niveles intolerables de dolor y sufrimiento humano. La necesidad de procedimientos nuevos y mejores para tratar neoplasias malignas y leucemias sigue promoviendo esfuerzos por crear nuevas clases de compuestos, especialmente en el área de los tumores sólidos metastáticos o inoperables. La reciente avalancha de información acerca de los procesos biológicos básicos implicados en las neoplasias ha conducido a una comprensión más profunda de la heterogeneidad de los tumores. Debido a esta heterogeneidad extrema entre las poblaciones de células neoplásicas, los nuevos agentes quimioterapéuticos deberían tener un amplio espectro de actividad y un índice terapéutico aceptable. Además, tales agentes deben ser químicamente estables y compatibles con otros agentes. También es importante que cualquier régimen quimioterapéutico sea tan conveniente e indoloro como sea posible para el paciente.

15 La quimioterapia y la radiación se usan a menudo en el tratamiento del cáncer y, aunque a menudo producen alguna respuesta en la enfermedad maligna, rara vez son curativos. La mayoría de los tumores sólidos aumentan en masa por medio de la proliferación de las células malignas y de las células del estroma que incluyen las células endoteliales. Para que un tumor crezca más de 2-3 milímetros de diámetro, tiene que formar vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se ha descrito que la supresión de la angiogénesis inducida por tumores por angiostatina y endostatina tiene como resultado una actividad antitumoral (O'Reilly, y col., *Cell*, **88**, 277-285 (1997)). Como la angiogénesis es un componente crítico de la expansión de la masa de la mayoría de los tumores sólidos, el desarrollo de nuevos agentes para la inhibición de este proceso representa un procedimiento prometedor para la terapia antitumoral. Este procedimiento de terapia antitumoral puede carecer de los efectos secundarios tóxicos o de las propiedades de inducción de resistencia a fármacos de la quimioterapia convencional (Judah Folkman, *Endogenous Inhibitors of Angiogenesis*, The Harvey Lectures, Series 92, páginas 65-82, Wiley-Liss Inc., (1998)). Los documentos US 5.302.724, WO 98/14440 y EP-A-0560554 se refieren a compuestos que comprenden un grupo sulfonilurea para el tratamiento de neoplasias susceptibles.

30 El documento EP-A-0513979 se refiere a una amplia clase de derivados de tipo furanil- o tienil-fenilmetil-imidazol, los cuales (pueden incluir un resto sulfonilaminocarbonilo) se ha visto que tienen actividad como agonistas de angiotensina II y que por lo tanto resultan útiles a la hora de tratar hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.

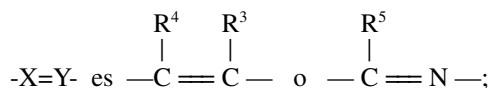
35 La presente invención proporciona nuevos compuestos de *N*-[benzoil]-heteroarilsulfonamida útiles en el tratamiento de neoplasias susceptibles.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



I

50 en la que:



R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por halo-, alquilo C_1-C_6 y CF_3 ;

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por halo-, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 y CF_3 ;

60 R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_6 o halo-;

R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo-, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 , $-COO$ (alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 , ciano-, alquiltio C_1-C_6 , CF_3 , *S*-fenilo y piridinilo;

65 R^5 es halo-, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_4 ; o

una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable de los mismos.

ES 2 269 816 T3

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un procedimiento de tratamiento de neoplasias susceptibles en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad oncolítica eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en un procedimiento para suprimir la angiogénesis tumoral en un mamífero, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad supresora de la angiogénesis de un compuesto de Fórmula I o una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de neoplasias susceptibles. Además, esta invención proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento de neoplasias susceptibles que contiene un compuesto de Fórmula I con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Los términos químicas generales usados en las fórmulas anteriores tienen sus significados habituales. Por ejemplo, el término "alquilo C₁-C₆" incluye restos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. El término "alquilo C₁-C₄" se incluye dentro del significado de alquilo C₁-C₆ y se toma para hacer referencia a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo. El término "alcoxi C₁-C₄" se toma para hacer referencia a un grupo alquilo C₁-C₄ unido a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno, e incluye los grupos metoxi, etoxi, isopropoxi y similares. El término "halo-" se toma para hacer referencia a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "mamífero" se toma para hacer referencia a cualquiera de los diversos animales vertebrados de sangre caliente de la clase *Mammalia*, más preferiblemente seres humanos, caracterizados por una cobertura de pelo sobre la piel y, en las hembras, por glándulas mamarias productoras de leche para alimentar a las crías.

30 Aunque todos los compuestos de Fórmula I son agentes antineoplásicos útiles, se prefieren ciertas clases de compuestos. Los siguientes párrafos describen tales clases preferidas.

- 35 a) R¹ es halo-, alquilo C₁-C₆ o CF₃;
- b) R¹ es cloro, bromo, fluoro, metilo o CF₃;
- c) R¹ es halo- o alquilo C₁-C₆;
- 40 d) R¹ es cloro;
- e) R¹ es bromo;
- 45 f) R¹ es metilo;
- g) R¹ es CF₃;
- h) R² es halo-, nitro-, alquilo C₁-C₆ o CF₃;
- 50 i) R² es cloro, bromo, nitro-, metilo o CF₃;
- j) R² es halo- o alquilo C₁-C₆;
- 55 k) R² es cloro;
- l) R² es bromo;
- m) R² es metilo;
- 60 n) R² es NO₂;
- o) R² es CF₃;

65 p) -X=Y- es $\begin{array}{c} \text{R}^4 \quad \text{R}^3 \\ | \quad | \\ -\text{C}=\text{C}- \end{array}$;

ES 2 269 816 T3

- q) $-X=Y-$ es $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C \equiv N - \end{array}$;
- 5 r) R^3 es H, halo-, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 o alquiltio C_1-C_6 ;
- s) R^3 es H, cloro, bromo, metilo, metoxi- o metiltio-;
- 10 t) R^3 es H o halo-;
- u) R^3 es H;
- v) R^3 es bromo;
- 15 w) R^3 es cloro;
- x) R^3 es alquilo C_1-C_6 ;
- 20 y) R^3 es metilo;
- z) R^3 es alcoxi C_1-C_4 ;
- aa) R^3 es metoxi-;
- 25 bb) R^3 es alquiltio C_1-C_6 ;
- cc) R^3 es metiltio-;
- 30 dd) R^4 es H, halo-, alquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano-, S-fenilo o piridinilo;
- ee) R^4 es H, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, metiltio-, CH_2OCH_3 , metoxi-, ciano-, S-fenilo o piridinilo;
- 35 ff) R^4 es alquilo C_1-C_6 ;
- gg) R^4 es metilo;
- 40 hh) R^4 es etilo;
- ii) R^4 es propilo;
- jj) R^4 es halo-;
- 45 kk) R^4 es cloro;
- ll) R^4 es bromo;
- 50 mm) R^4 es hidrógeno;
- nn) R^4 es alcoxi C_1-C_4 ;
- oo) R^4 es metoxi-;
- 55 pp) R^4 es $-COO$ (alquilo C_1-C_6);
- qq) R^4 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 ;
- 60 rr) R^4 es CH_2OCH_3 ;
- ss) R^4 es ciano-;
- 65 tt) R^4 es alquiltio C_1-C_6 ;
- uu) R^4 es S-fenilo;

ES 2 269 816 T3

- vv) R⁴ es piridinilo;
- ww) R⁵ es halo-;
- 5 xx) R⁵ es cloro;
- yy) R⁵ es alcoxi C₁-C₄;
- 10 zz) R⁵ es metoxi-;
- aaa) R⁵ es alquilo C₁-C₆;
- bbb) R⁵ es metilo;
- 15 ccc) R¹ y R² son, independientemente, halo- o alquilo C₁-C₆;
- ddd) R¹ y R² son cloro, bromo, o R¹ es metilo y R² es cloro;
- 20 eee) R¹ y R² son cloro;
- fff) R¹ es metilo y R² es cloro.

Se entenderá que las clases anteriores pueden combinarse para formar otras clases preferidas.

25 Los compuestos de Fórmula I son agentes antineoplásicos. De esta forma, los compuestos de Fórmula I son útiles en un la procedimiento de tratamiento de una neoplasia susceptible en un mamífero, que comprende administrar al mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad oncolítica eficaz de un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I se usan en la fabricación de un medicamento para e tratamiento de neoplasias susceptibles.

30 Se cree que los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de neoplasias susceptibles, que incluyen tumores y carcinomas, tales como las neoplasias del sistema nervioso central: glioblastoma multiforme, astrocitoma, tumores oligodendrogiales, tumores del epéndimo y del plexo coroideo, tumores pineales, tumores neuronales, meduloblastoma, schwannoma, meningioma, sarcoma meníngeo; neoplasias de los ojos: carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma, rabdomiosarcoma, retinoblastoma; neoplasias de las glándulas endocrinas: neoplasias de la pituitaria, neoplasias del tiroides, neoplasias de la corteza suprarrenal, neoplasias del sistema neuroendocrino, neoplasias del sistema endocrino gastroenteropancreático, neoplasias de las gónadas; neoplasias de cabeza y cuello: cáncer de cabeza y cuello, de la cavidad oral, de la faringe, laringe y tumores odontológicos; neoplasias del tórax: carcinoma de pulmón de célula grande, carcinoma de pulmón de célula pequeña, carcinoma de pulmón no microcítico, mesotelioma maligno, timomas, tumores de célula germinal primarios del tórax; neoplasias del canal alimentario:

40 neoplasias del esófago, neoplasias del estómago, neoplasias del hígado, neoplasias de la vesícula biliar, neoplasias del páncreas exocrino, neoplasias del intestino delgado, apéndice vermiforme y peritoneo, adenocarcinoma de colon y recto, neoplasias del ano; neoplasias del tracto genitourinario: carcinoma de células renales, neoplasias de la pelvis renal y de los uréteres, neoplasias de la vejiga, neoplasias de la uretra, neoplasias de la próstata, neoplasias del pene, neoplasias de los testículos; neoplasias de los órganos reproductores femeninos: neoplasias de la vulva y la vagina,

45 neoplasias del cérvix, adenocarcinoma de cuerpo uterino, cáncer de ovarios, sarcomas ginecológicos; neoplasias de mama; neoplasias de la piel: carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, dermatofibrosarcoma, tumor de Merkel; melanoma maligno; neoplasias de hueso y de tejidos blandos: sarcoma osteogénico, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo, angiosarcoma; neoplasias del sistema hematopoyético: síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, HTLV-1 y leucemia/linfoma de células T, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfomas de tipo no Hodgkin, leucemia de células cebadas; y neoplasias en niños: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica aguda, neuroblastoma, tumores óseos, rabdomiosarcoma, linfomas y tumores renales. En particular, se cree que los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de tumores sólidos, especialmente tumores del colon y el recto. Se prefiere que el mamífero a tratar mediante administración de los compuestos

55 de Fórmula I sea un ser humano.

Los compuestos de la presente invención son de naturaleza ácida y, por consiguiente, pueden reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas y orgánicas, por ejemplo, aminas y bases de amonio cuaternario, para formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Es preferible convertir los compuestos de Fórmula I en sus

60 sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables para facilitar la administración cuando se requieren soluciones acuosas del compuesto sujeto. Los compuestos de Fórmula I pueden reaccionar con materiales básicos tales como hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, incluyendo, sin limitación, hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico e hidróxido de litio, para formar sales farmacéuticamente aceptables tales como las correspondientes sales de sodio, potasio, litio o calcio. Son especialmente preferidas

65 las sales de sodio y potasio.

Son ejemplos de aminas adecuadas para formar sales: aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias, tales como metilamina, etilamina, propilamina, i-propilamina, las cuatro butilaminas isoméricas, dimetila-

ES 2 269 816 T3

mina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, especialmente etil-, propil-, dietil- o trietilamina, pero particularmente isopropilamina y dietanolamina.

5 En general, son ejemplos de bases de amonio cuaternario los cationes de las sales de hidroxiamonio, por ejemplo, el catión tetrametilamonio, el catión trimetilbencilamonio, el catión trietilbencilamonio, el catión tetraetilamonio o el catión trimetiletilamonio, pero también el catión amonio.

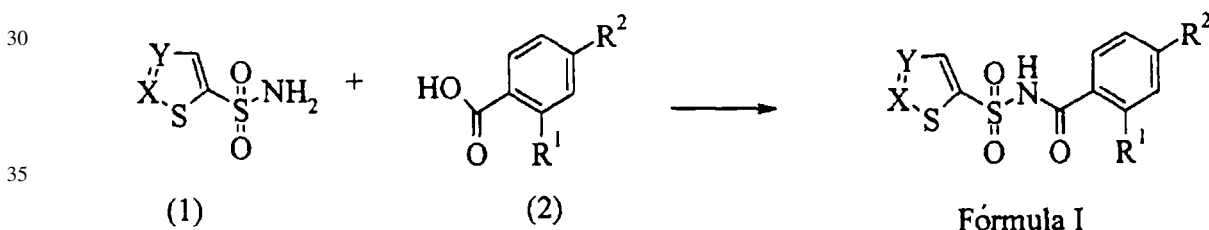
10 El especialista en la técnica apreciará que la introducción de ciertos sustituyentes creará asimetría en los compuestos de Fórmula I. La presente invención contempla todos los enantiómeros y mezclas de enantiómeros, incluyendo los racematos. Se prefiere que los compuestos de la invención que contienen centros quirales sean enantiómeros individuales. La presente invención contempla además todos los diastereómeros.

15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una serie de procedimientos, algunos de los cuales ilustran los esquemas mostrados a continuación. Un especialista en la técnica reconocerá que en los siguientes esquemas pueden variarse las etapas individuales para proporcionar los compuestos de Fórmula I. Se describen algunas de estas variaciones.

20 El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular a sintetizar, del compuesto de partida y de la labilidad relativa de los restos sustituidos.

25 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos bien conocidos para un especialista habitual en la técnica. Generalmente, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por acoplamiento de una tienil- o tiazolil-sulfonamida apropiadamente sustituida con un ácido benzoico apropiadamente sustituido, como se ilustra en los siguientes esquemas. Las variables R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido previamente.

Esquema de Síntesis I



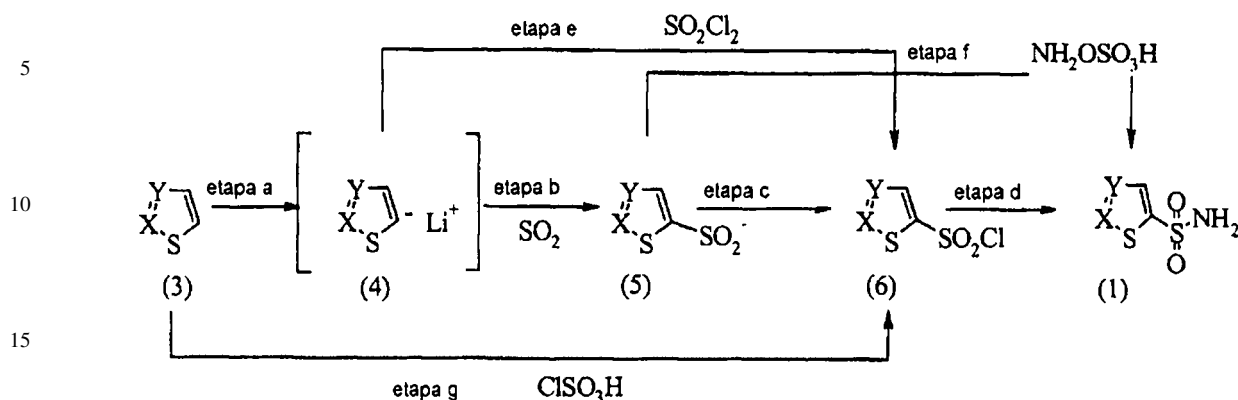
40 El ácido benzoico opcionalmente sustituido se acopla a una sulfonamida apropiada en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales bien conocidas por el especialista en la técnica. Específicamente, las tienil- o tiazolil-sulfonamidas y el ácido benzoico se acoplan en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos, opcionalmente en presencia de un catalizador. Los reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados incluyen *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-(3-(1-pirrolidinil)propil)-3-etilcarbodiimida (PEPC). Se han descrito formas de EDC y de PEPC ancladas en polímero (45 *Tetrahedron Letters*, **34** (48), 7685 (1993)) y PEPC (Patente de Estados Unidos No. 5.792.763), y son muy útiles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los catalizadores adecuados para la reacción de acoplamiento incluyen *N,N'*-[dimetil]-4-aminopiridina (DMAP). Todos los reactivos se combinan en un disolvente adecuado, típicamente diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano o éter dietílico, y se agitan durante un periodo de 1 a 72 horas a una temperatura de temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo (50 del disolvente. Cuando en la mezcla de reacción queda un exceso o una cantidad sin reaccionar de sulfonamida o de ácido benzoico, puede retirarse por la adición de una resina ácida o básica apropiada, seguida de filtración. Como alternativa, estos reactivos pueden retirarse por técnicas de extracción. El producto deseado puede aislarse por técnicas de extracción y cristalización convencionales, y purificarse por cromatografía o cristalización cuando sea necesario o se desee. Cuando se emplean reactivos unidos a un polímero, pueden retirarse convenientemente de la mezcla de (55 reacción por filtración.

60 Los ácidos benzoicos y las sulfonamidas requeridos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos para el especialista en la técnica, tal como se indica en los siguientes esquemas de síntesis. Las variables R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido previamente y Z es un grupo ciano- o un haluro.

65

ES 2 269 816 T3

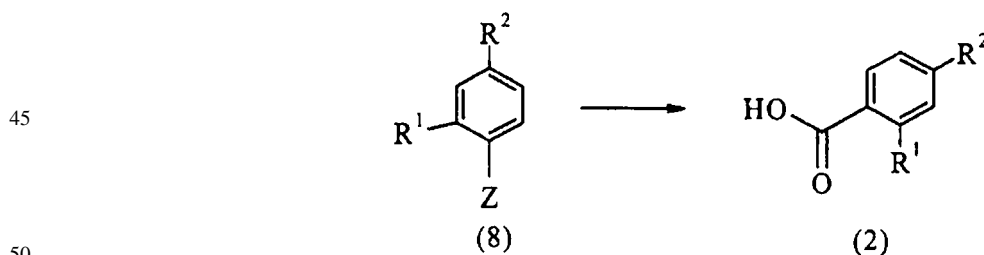
Esquema de Síntesis II



El Esquema de Síntesis II representa la sulfonilación de los tiofenos y tiazoles de fórmula (3) en la formación de las sulfonamidas de fórmula (1). Las condiciones de síntesis para las sulfonilaciones dependen de los grupos funcionales del material de partida de tiofeno. Por ejemplo, en la (etapa a), se usa una base de litio tal como n-butil litio para crear el anión de fórmula (4) *in situ*, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente. El anión se inactiva con un agente de sulfonilación, tal como dióxido de azufre, (etapa b), para dar compuestos de fórmula (5). La fórmula (5) puede hacerse reaccionar adicionalmente con *N*-clorosuccinimida, (etapa c), para producir cloruros de sulfonilo de fórmula (6). Como alternativa, la fórmula (4) puede tratarse con cloruro de sulfurilo, (etapa e), para dar los cloruros de sulfonilo de fórmula (6) directamente (Howbert, J.J., Mohamadi, F., Spees, M.M; Patente Europea 0 467 613 A1). El especialista en la técnica también apreciará que el cloruro de sulfonilo de fórmula (6) puede prepararse por la reacción de la fórmula (3) con ácido clorosulfónico (etapa g). Los cloruros de sulfonilo de fórmula (6) pueden ponerse en contacto con hidróxido amónico, (etapa d), para dar las sulfonamidas de fórmula (1) (Cremlin, R. J., Bassin, J.P. Farouk, S., Potterton, M.; Mattu, T; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1992, **73** (1-4), 107-120); Besterman, J. M., Delorme, D., Rahil, J.; Documento WO 01 02411, 2001). Como alternativa, la fórmula (5) puede tratarse con ácido hidroxilamin-O-sulfónico, (etapa f), para dar sulfonamidas de fórmula (1) directamente (Mohamadi, F., Spees; M. M. Patente de Estados Unidos 5 169 860).

Las condiciones de síntesis del Esquema de Síntesis II son bien conocidas y apreciadas en la técnica (*J. Med. Chem.*, Graham, S. L., y col., 1989, **32**, 2548-2554; *J. Med. Chem.*, Barnish, I. T. y col., 1981, **24**, 959; *J. Chem. Soc.*, Cymerman-Craig, J., y col., 1956, 4115).

Esquema de Síntesis III



La preparación de los ácidos benzoicos (2) requeridos puede llevarse a cabo mediante transformaciones funcionales bien conocidas por el especialista en la técnica como se ilustra en el Esquema de Síntesis III. Por ejemplo, cuando Z es un grupo ciano-, la conversión en el ácido carboxílico puede conseguirse en condiciones ácidas (Larock, R. C., *Cromprehensive Organic Transformations*, 2ª Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, páginas 1986-1987). Cuando Z es un haluro, puede realizarse una carbonilación promovida por metal con acetato de paladio y monóxido de carbono en metanol para dar el benzoato de metilo (*Id.* en 1685-1687), seguido después de una hidrólisis para producir los ácidos benzoicos de fórmula (2) (*Id.* en 1959-1968). Un experto en la técnica apreciará la manipulación adicional de los grupos R de los compuestos de partida de fórmula (3) y (8) que se hace por medio de interconversiones sintéticas conocidas tales como la interconversión de un derivado amino en el correspondiente haluro (*Id.* a 677-679), un intercambio de haluro por un alcóxido metálico (*Id.* en 893-894) o una adición nucleófila de nucleófilos de azufre o nitrógeno apropiados (*Id.* en 779-780).

El especialista en la técnica también apreciará que no todos los sustituyentes de los compuestos de Fórmula I tolerarán ciertas condiciones de reacción empleadas para sintetizar los compuestos. Estos restos pueden introducirse en un punto conveniente en la síntesis, o pueden protegerse y después desprotegerse cuando sea necesario o se desee. Además, el especialista en la técnica apreciará que, en muchas circunstancias, el orden en el que se introducen los restos no es crítico.

ES 2 269 816 T3

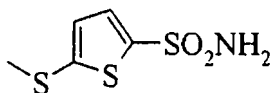
Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la preparación de los compuestos de la presente invención y no deben interpretarse de forma alguna como limitantes de su alcance. Los especialistas en la técnica reconocerán que pueden hacerse diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los especialistas en la técnica a la que pertenece esta invención.

Los términos y abreviaturas usados en las preparaciones y ejemplos de la presente invención tienen sus significados normales a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, "°C", "N", "mmol", "g", "ml", "M", "HPLC", "IR", "MS(FD)", "MS(IS)", "MS(FIA)", "MS(FAB)", "MS(EI)", "MS(ES)", "UV", "TLC" y "¹H-RMN" se refieren a grados centígrados, normal o normalidad, milimol o milimoles, gramo o gramos, mililitro o mililitros, molar o molaridad, cromatografía líquida de alta resolución, espectroscopia de infrarrojo, espectroscopia de masas de desorción de campo, espectroscopia de masas de nebulización iónica, espectroscopia de masas de análisis de inyección de flujo, espectroscopia de masas de bombardeo de átomos rápidos, espectroscopia de masas de impacto de electrones, espectrometría de masas de nebulización electrónica, espectrometría de ultravioleta, cromatografía en fase fina y resonancia magnética nuclear de protón, respectivamente. Además, las absorciones máximas presentadas para los espectros IR son sólo las de interés y no todas las máximas observadas.

Preparación 1

20 5-(Metiltio)-tiofen-2-sulfonamida

25



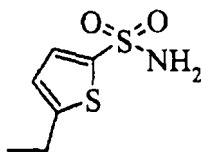
Se añade N-butil litio 1,3 M en tetrahidrofurano (10 ml, 12,5 mmol; Aldrich) a una solución enfriada (-78°C) de 2-(metiltio)-tiofeno (10,0 mmol; Aldrich) en tetrahidrofurano anhidro (5,0 ml/mmol). La mezcla se deja reaccionar durante 90 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se burbujea dióxido de azufre a través de la solución durante 30 minutos a -78°C. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se trata con una solución de acetato sódico (8 eq.) y ácido hidroxilamin-O-sulfónico (2,5 eq.) en agua (4 ml/mol) y se agita a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se basicifica por la adición de hidróxido sódico 1,0 N a pH 10 y se extrae con éter dietílico (2 x 50 ml). La fase acuosa se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con bicarbonato sódico saturado (3 x 25 ml) y salmuera (50 ml), se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran por evaporación rotatoria. El sólido bruto se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de hexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); δ: 7,52 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,10 (s a, 2H), 2,58 (s, 3H).

40

Preparación 2

5-(Etil)tiofen-2-sulfonamida

45



50

Una solución de 2-etiltiofeno (1,78 mmol) disuelto en cloroformo (1 ml/mmol) se añade a una solución enfriada (0°C) de ácido clorosulfónico (0,35 ml, 5,35 mmol) en cloroformo (1,3 ml/mmol). La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente con un tubo de secado conectado.

55

Después la mezcla se vierte en una mezcla fría de cloroformo/agua y se agita durante 10 minutos. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra al vacío. Se añaden 2 ml de una solución acuosa de hidróxido amónico al aceite bruto y la mezcla se agita durante 30 minutos. El disolvente se concentra al vacío. El residuo se emplea sin purificación adicional. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: (7,48 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,74 (dd, 1H, J = 3,7 Hz, 0,8 Hz), 5,2 (s a, 2H), 2,9 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

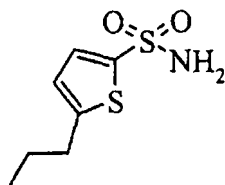
65

ES 2 269 816 T3

Preparación 3

5-(Propil)tiofen-2-sulfonamida

5



10

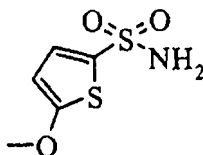
Se usa un procedimiento similar al de la Preparación 2, con la excepción de que se usa 2-n-propiltiofeno. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,46 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 3,8 Hz, 0,8 Hz), 5,30 (s a, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,69 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

15

Preparación 4

5-(Metoxi-)tiofen-2-sulfonamida

20



25

Se añade n-butil litio 1,6 M (1 ml, 1,75 mmol) a una solución enfriada (-78°C) de 2-metoxi-tiofeno (1,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,6 ml/mmol). La mezcla se deja reaccionar durante 45 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después se calienta la solución a 0°C y se burbujea dióxido de azufre a través de la solución durante 15 minutos y después se purga la mezcla con nitrógeno. El disolvente se retira al vacío y el aceite bruto se disuelve en cloruro de metileno anhidro (1 ml/mmol) y se añade N-clorosuccinimida (1,75 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se filtra y después se concentra al vacío. El aceite bruto se disuelve en acetona (3 ml/mmol) y se añaden 2 ml de una solución acuosa de hidróxido amónico. La solución se agita durante una noche. El disolvente se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de hexano/acetato de etilo (7:3) como eluyente. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,37 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 4,9 (s a, 2H), 3,94 (s, 3H).

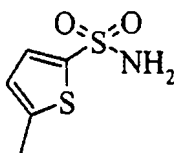
30

35

Preparación 5

5-(Metil)tiofen-2-sulfonamida

45



50

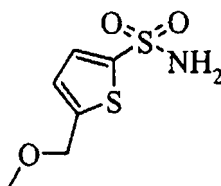
Se usa un procedimiento similar al de la Preparación 2, con la excepción de que se usa 2-(metil)tiofeno. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,44 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,71 (d a, 1H, J = 3,7 Hz), 4,92 (s a, 2H), 2,51 (d, 3H, J = 0,9 Hz).

55

Preparación 6

5-(Metoximetil)tiofen-2-sulfonamida

60



65

Se disuelven 2-(hidroximetil)tiofeno (4,4 mmol; Aldrich), óxido de plata (I) (6,6 mmol, 1,5 eq; Aldrich) y yoduro de metilo (2,2 mmol, 5 eq; Aldrich) en cloruro de metileno (2 ml/mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 48

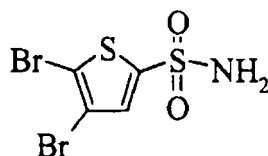
ES 2 269 816 T3

horas. La mezcla se filtra a través de celita y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de hexano/acetato de etilo (75:25) como eluyente.

Se añade *N*-butil litio 1,6 M en tetrahidrofurano (0,6 ml, 0,9 mmol, Aldrich) a una solución enfriada (-78°C) del producto anterior, 2-(metoxi-fenil)tiofeno (0,87 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1,3 ml/mmol). La mezcla se deja reaccionar durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno y se transfiere a través de una cánula a una solución de cloruro de sulfurilo (0,1 ml, 1,7 mmol; Aldrich) en hexano (2,5 ml/mmol). La solución se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetona (3 ml/mmol) y se añaden 2 ml de una solución acuosa de hidróxido amónico, agitando la solución durante una noche. El disolvente se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de hexano/acetato de etilo (7:3) como eluyente. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz), 6,92 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz), 5,23 (s a, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

Preparación 7

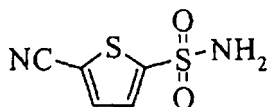
4,5-Dibromotiofen-2-sulfonamida



Se añade en porciones y con agitación pentacloruro de fósforo (0,16 g, 0,8 mmol) a ácido clorosulfónico (0,14 g, 1,2 mmol) y la solución resultante se enfría a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añade y con agitación 2,3-dibromotiofeno (0,24 g, 0,8 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 50°C durante 1 hora. Se añade agua con hielo a la mezcla de reacción y después se extrae con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se concentra y se disuelve de nuevo en acetona (5 ml). Se añade hidróxido amónico (5 ml, concentrado) y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden salmuera (10 ml) y acetato de etilo (20 ml), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo (10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se concentran al vacío y después se someten a cromatografía sobre sílice (alcohol metílico al 0,5% en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (rendimiento del 58%) en forma de un sólido pardo. ES(-) MS *m/z* 318, (M-H)⁻ coherente con 2 Br.

Preparación 8

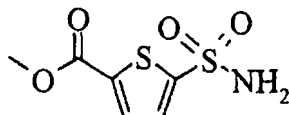
5-(Ciano-)tiofen-2-sulfonamida



Una mezcla de 5-bromotiofen-2-sulfonamida (0,50 g, 2,1 mmol), cianuro de cinc (0,25 g, 2,1 mmol), tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (0,072 g, 0,06 mmol) en dimetilformamida (5 ml, anhidra) se somete a radiación de microondas (en una atmósfera de nitrógeno, 160°C) durante 15 minutos. La cromatografía en capa fina (alcohol metílico al 5% en cloruro de metileno) muestra que la reacción no se ha completado. Se añaden más tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,24 g, 0,2 mmol) y dimetilformamida (10 ml) a la mezcla de reacción y se somete a radiación de microondas (en una atmósfera de nitrógeno a 160°C) durante 37 minutos. Se añaden 10 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se concentran al vacío y después se someten a cromatografía sobre sílice (alcohol metílico al 0-5% en cloruro de metileno), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,22 g, rendimiento del 57%). ES(-) MS *m/z* 187, (M-H)⁻.

Preparación 9

5-(Metoxicarbonil)tiofen-2-sulfonamida

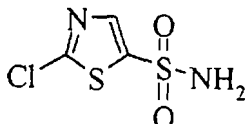


ES 2 269 816 T3

Una mezcla de 5-bromotiofen-2-sulfonamida (0,50 g, 2,1 mmol), trietilamina (1 ml), metanol (1 ml), acetato de paladio (0,046 g, 2,1 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,085 g, 2,1 mmol) (adición en este orden) en dimetilformamida (5 ml, anhidra) se satura con gas monóxido de carbono a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se calienta a 100°C y se agita durante una noche, en una atmósfera de monóxido de carbono. Se añaden 10 ml de salmuera y 10 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se concentran al vacío y después se someten a cromatografía sobre sílice (alcohol metílico al 0-1% en cloruro de metileno), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,15 g, rendimiento del 34%). ES(-)-MS m/z 220, (M-H)⁻.

10 Preparación 10

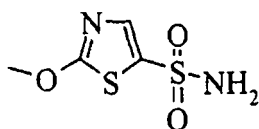
2-Clorotiazol-5-sulfonamida



20 Se usa un procedimiento similar al de la Preparación 4, con la excepción de que se usa 2-clorotiazol.

Preparación 11

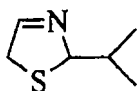
2-Metoxitiazol-5-sulfonamida



30 Se usa un procedimiento similar al de la Preparación 1, con la excepción de que se usa 2-metoxitiazol.

Preparación 12

2-Isopropil-2,5-dihidrotiazol

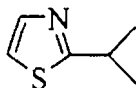


40 Una solución de 1,4-ditiano-2,5-diol (20 g, 131 mmol) se suspende en Et₂O (80 ml) en un matraz de fondo redondo que está equipado con un condensador y un tubo de entrada de gas. Se añaden isobutiraldehído (40 ml) y Na₂SO₄ (12 g) y después se burbujea amoniaco a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos a la temperatura ambiente y durante 10 minutos a la temperatura de reflujo. Después, se enfría la reacción a temperatura ambiente, se filtra el Na₂SO₄ y el disolvente se destila a presión atmosférica. El residuo se destila a través de una columna vigreux a 130°C y a 23,7 KPa, produciendo el compuesto del título (13,4 g, 40%).

50 ES(+) MS m/z 130, (M+H)⁺.

Preparación 13

2-Isopropiltiazol



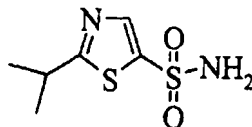
60 Una solución de 2-isopropil-2,5-dihidrotiazol (12,4 g, 95,9 mmol) en benceno (125 ml) se añade a una solución de *p*-cloranilo (23,6 g, 95,6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se añade una solución de NaOH 2 M (200 ml) y la reacción se agita durante 5 minutos y después se vierte en un embudo de decantación. La fase orgánica se separa y se lava con NaOH 2 M (200 ml) y H₂O (2 x 100 ml). Las fases acuosas se extraen de nuevo con benceno y las capas orgánicas se reúnen. Se retira por destilación el benceno a presión atmosférica, produciendo un residuo aceitoso que se destila a través de una columna vigreux a 110°C a 27,1 KPa, produciendo el compuesto del título (6,13 g, 48%) en forma de una aceite incoloro.

ES 2 269 816 T3

ES(+) MS m/z 128, (M+H)⁺.

Preparación 14

5 2-Isopropiltiazol-5-sulfonamida



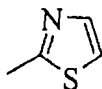
10

15 A una solución de 2-isopropiltiazol (2 g, 15,7 mmol) en Et₂O (75 ml) a -78°C se le añade gota a gota *n*-BuLi (12,8 ml de una concentración 1,6 M en hexanos, 20,4 mmol) (se observa un precipitado rosa). Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se calienta a 0°C durante 10 minutos y después se vuelve a enfriar a -78°C. Se burbujea dióxido de azufre sobre la superficie de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2,5 horas más. La reacción se enfría a 0°C, se añade *N*-clorosuccinimida (4,20 g, 32,4 mmol) y la reacción se agita durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se filtra y el precipitado se lava con Et₂O. El filtrado se concentra al vacío, dando cloruro de sulfonilo bruto que se disuelve en acetona (20 ml) y se añade a una solución agitada de NH₄OH concentrado (20 ml) en acetona (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 20 5 minutos y después se reparte entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se reúnen, se secan (MgSO₄), se filtran y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se recristaliza en CH₂Cl₂/acetona/hexanos, produciendo el compuesto del título (1,89 g, 58%).

25 ES(+) MS m/z 207, (M+H)⁺.

Preparación 15

30 2-Metiltiazol



30

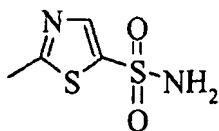
35 A una solución agitada de 2-bromotiazol (5,0 g, 30,5 mmol) en Et₂O (60 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añade gota a gota *n*-BuLi (14,6 ml, de una concentración 1,6 M en hexanos, 36,6 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 40 minutos, después se añade gota a gota sulfato de dimetilo (4,75 ml, 50,3 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a -10°C (se pone en un refrigerador) y se deja en reposo durante una noche. La reacción se calienta a 0°C y se neutraliza cuidadosamente con HCl 2 M (40 ml). La fase orgánica se separa y se extrae con HCl 2 M (2 x). Los extractos ácidos se combinan y se alcalinizan fuertemente con NaOH 2 M y se extraen con Et₂O (4 x). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre KOH, el disolvente se retira por destilación a presión atmosférica y después el compuesto del título se retira por destilación a 128-130°C (1,5 g, 49%).

40

45 ES(+) MS m/z 100, (M+H)⁺.

Preparación 16

50 2-Metiltiazol-5-sulfonamida



55

60 A una solución agitada de *n*-BuLi (12,1 ml de una concentración 1,6 M en hexanos, 19,4 mmol) en Et₂O (70 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añade gota a gota una solución de 2-metiltiazol (1,48 g, 14,9 mmol) en Et₂O (70 ml). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 40 minutos y después se calienta a -20°C. Se burbujea dióxido de azufre sobre la solución durante 5 minutos y después la reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añade *N*-clorosuccinimida (3,99 g, 29,9 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitar durante 1 hora. La reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío proporcionando el producto bruto. El producto bruto se disuelve en acetona (30 ml), se añade NH₄OH concentrado (20 ml) y la mezcla se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x) y las fases orgánicas se reúnen, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran al vacío. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente [Hex a Hex:EtOAc (1:1)], produce el compuesto del título (282 mg, 11%) en forma de un sólido castaño.

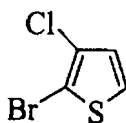
65

ES(-) MS m/z 177, [M-H]⁻.

Preparación 17

2-Bromo-3-clorotiofeno

5



10

A una solución de 3-clorotiofeno (5,0 g, 42 mmol) en una mezcla de CHCl_3 (50 ml) y AcOH (50 ml) se le añade *N*-bromosuccinimida (8,3 g, 46 mmol). La solución se calienta a 50°C . Después de 1,5 horas se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añaden salmuera (100 ml) y Et_2O (200 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrae con Et_2O (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con NaHCO_3 saturado, después se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran al vacío, produciendo el compuesto del título (5,4 g, 65%).

15

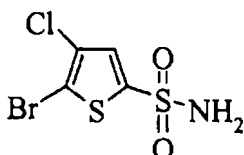
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,94 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H).

Preparación 18

20

5-Bromo-4-clorotiofen-2-sulfonamida

25



30

A pentacloruro de fósforo (4,6 g, 22,2 mmol) se le añade ácido clorosulfónico (2,2 ml, 33,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría a 0°C y se añade 2-bromo-3-clorotiofeno (1,0 g, 5,0 mmol). La mezcla se calienta a 50°C durante 1 hora. La reacción se enfría, después se inactiva con agua con hielo y la solución se extrae con CH_2Cl_2 (200 ml) y después el CH_2Cl_2 se retira a presión reducida. El residuo se disuelve en acetona (30 ml) y se añade a una solución de NH_4OH al 29% (40 ml) en acetona (100 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se agita durante 0,5 h y después la acetona se retira a presión reducida. El residuo se extrae con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, después se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío, produciendo el compuesto del título (8,1 g, >100%), que se usa sin purificación adicional.

35

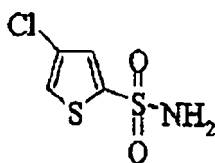
ES(-) MS m/z 274, $[\text{M}-\text{H}]^-$ coherente con 1 Br y 1 Cl.

40

Preparación 19

4-Clorotiofen-2-sulfonamida

45



50

A una solución agitada de 5-bromo-4-clorotiofen-2-sulfonamida (2,4 g, 8,7 mmol) en AcOH (20 ml) se le añade polvo de cinc (1,7 g, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 6 horas. Después de 6 horas se filtra la mezcla y se neutraliza con NaOH 1 M. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 , produciendo el compuesto del título (0,88 g, 52%).

55

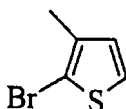
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H)

60

Preparación 20

2-Bromo-3-metiltiofeno

65



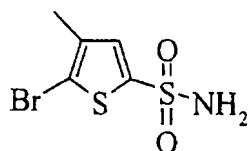
ES 2 269 816 T3

Se disuelve 3-metiltiofeno (5,0 g, 50,9 mmol) en una solución de CHCl_3 (50 ml) y AcOH (50 ml). Se añade *N*-bromosuccinimida (9,5 g, 53,5 mmol) a la solución y la mezcla se calienta a 50°C . Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. Se añaden salmuera (100 ml) y Et_2O (200 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separa y se lava con NaOH 1 M y salmuera, después se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío, dando el compuesto del título (6,4 g, 71%) en forma de un aceite transparente. ^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 2,14 (s, 3H), 6,81 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H).

Preparación 21

10 5-Bromo-4-metiltiofen-2-sulfonamida

15



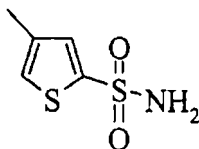
A pentacloruro de fósforo (6,5 g, 31 mmol) se le añade ácido clorosulfónico (3,1 ml, 46,4 mmol). La mezcla se enfría a 0°C y se añade 2-bromo-3-metilthiofeno (5,4 g, 31 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 1 hora. La reacción se enfría/interrumpe con agua con hielo y la solución se extrae con CH_2Cl_2 (200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetona (20 ml) y se añade a una solución de NH_4OH al 29% (54 ml) en acetona (250 ml). La mezcla de reacción se agita durante 0,5 h y después la acetona se retira a presión reducida. El residuo se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 , produciendo el compuesto del título (5,3 g, 58%).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,20 (s, 3H), 7,32 (s, 1H).

30 Preparación 22

35 4-Metilthiofen-2-sulfonamida

35



40

A una solución agitada de 5-bromo-4-metilthiofen-2-sulfonamida (3,1 g, 12,1 mmol) en AcOH (30 ml) se le añade polvo de cinc (2,4 g, 36,2 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8 horas. Después de 8 horas se enfría la mezcla de reacción y se filtra. El filtrado se neutraliza con NaOH 1 M. La fase acuosa se extrae con EtOAc (300 ml). Los extractos orgánicos se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 , produciendo el compuesto del título (0,90 g, 43%).

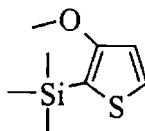
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,26 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,41 (s, 1H).

Preparación 23

50

55 3-Trimetilsilil-3-metoxitiofeno

55

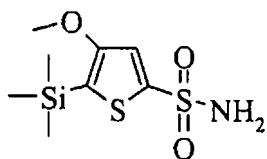


Una solución de *n*-BuLi (19,7 ml, de una concentración 1,6 M en hexanos, 31,5 mmol) se añade gota a gota a una solución de 3-metoxitiofeno (3,0 g, 26,3 mmol) en Et_2O anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -70°C . La mezcla se agita a -70°C durante 2 horas. Se añade lentamente clorotrimetilsilano (4,5 ml, 35,4 mmol) a la solución. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La reacción se inactiva con agua (50 ml) y hexanos (100 ml). La fase acuosa se extrae con hexanos (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. El producto bruto se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos, produciendo el compuesto del título (4,0 g, 82%) en forma de un líquido incoloro.

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 0,29 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 6,92 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H).

Preparación 24

5-Trimetilsilil-4-metoxitiofeno2-sulfonamida

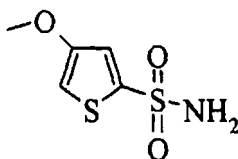


Una solución de *n*-BuLi (11,8 ml de una concentración 2,5 M en hexanos, 29,4 mmol) se añade gota a gota a una solución de 2-trimetilsilil-3-metoxitiofeno (2,19 g, 11,8 mmol) en THF anhidro (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -70°C . La mezcla se agita a -70°C durante 4 horas y después se burbujea dióxido de azufre a través de la solución durante 5 minutos. Después de agitar durante 2,5 horas, se añade N-clorosuccinimida (3,15 g, 23,6 mmol) a la suspensión. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora, después se filtra la mezcla de reacción y los sólidos se lavan con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentra y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera y después se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en acetona (20 ml) y se añade a la solución NH_4OH al 29% (20 ml) en acetona (30 ml) a 0°C . La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos, después se retira la acetona a presión reducida y el residuo se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, después se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con Hex:EtOAc (3:1), produciendo el compuesto del título (0,77 g, 25%).

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 0,29 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 7,49 (s, 1H).

Preparación 25

4-Metoxitiofen-2-sulfonamida

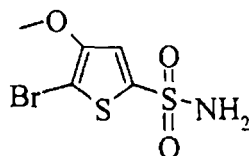


A una solución de 5-trimetilsilil-4-metoxitiofen-2-sulfonamida (770 mg, 2,90 mmol) en THF (10 ml) se le añade una solución de fluoruro de *tetra*-butilamonio (17,4 ml de una concentración 1 M en THF, 17,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF se retira a presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, después se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con Hex:EtOAc (3:1), produciendo el compuesto del título (480 mg, 86%).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 3,81 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,22 (s, 1H)

Preparación 26

5-Bromo-4-metoxitiofen-2-sulfonamida



A una solución de 4-metoxitiofen-2-sulfonamida (240 mg, 1,24 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se le añade *N*-bromo-succinimida (287 mg, 1,61 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 7 horas. Después de 7 horas se diluye la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (150 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, después se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con Hex:EtOAc (2:1), produciendo el compuesto del título (277 mg, 82%).

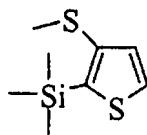
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 3,30 (s, 3H), 7,40 (s, 1H)

ES 2 269 816 T3

Preparación 27

2-Trimetilsilil-3-metilsulfaniltiofeno

5



10

Una solución de *n*-BuLi (5,3 ml de una concentración 1,6 M en hexanos, 8,5 mmol) se añade gota a gota a una solución de 3-metilsulfaniltiofeno (1,0 g, 7,7 mmol) en Et₂O anhidro (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -70°C. La mezcla se agita a -70°C durante 2 horas. Se añade lentamente clorotrimetilsilano (1,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La reacción se inactiva con agua (50 ml) y Et₂O (50 ml). La fase acuosa se extrae con Et₂O (50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos, produciendo el compuesto del título (0,75 g, 48%) en forma de un líquido incoloro.

15

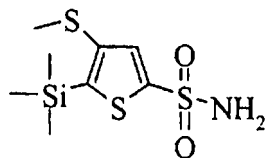
¹H RMN 300 MHz, (CD₃OD) δ 0,38 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 7,17 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H).

20

Preparación 28

5-Trimetilsilil-4-metilsulfaniltiofen-2-sulfonamida

25



30

Una solución de *n*-BuLi (7,4 ml de una concentración 2,5 M en hexanos, 18,4 mmol) se añade gota a gota a una solución de 2-trimethylsilyl-3-metilsulfaniltiofeno (1,5 g, 7,4 mmol) en THF anhidro (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -70°C. La mezcla se agita a -70°C durante 4 horas. Se burbujea dióxido de azufre a través de la solución a -70°C durante 5 minutos. Después de 2,5 horas, se añade *N*-clorosuccinimida (1,98 g, 14,8 mmol) a la suspensión. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra y los sólidos se lavan con CH₂Cl₂. El filtrado se concentra y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, después se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en acetona (20 ml) y se añade a una solución de NH₄OH al 29% (13 ml) en acetona (30 ml) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos. La acetona se retira a presión reducida y el residuo se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, después se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con Hex:EtOAc (3:1), produciendo el compuesto del título (0,65 g, 34%).

35

40

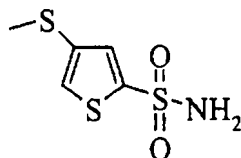
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 0,39 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 7,65 (s, 1H).

45

Preparación 29

4-Metilsulfaniltiofen-2-sulfonamida

50



55

A una solución de 5-trimethylsilyl-4-metilsulfaniltiofen-2-sulfonamida (660 mg, 2,34 mmol) en THF (10 ml) se le añade una solución de fluoruro de *tetra*-butilamonio (14,0 ml de una concentración 1 M en THF, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El THF se retira a presión reducida y el residuo se disuelve en EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, después se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con Hex:EtOAc (2:1), produciendo el compuesto del título (400 mg, 82%).

60

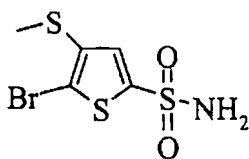
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2,49 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,47 (s, 1H)

65

ES 2 269 816 T3

Preparación 30

5-Bromo-4-metilsulfaniltiofen-2-sulfonamida



A una solución de 4-metilsulfaniltiofen-2-sulfonamida (210 mg, 1,00 mmol) en CHCl_3 (10 ml) y AcOH (10 ml) se le añade *N*-bromosuccinimida (231 mg, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de 7 horas se neutraliza la mezcla de reacción con NaOH 1 M y la solución se extrae con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, después se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con Hex:EtOAc (3:1), produciendo el compuesto del título (200 mg, 70%).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,49 (s, 3H), 7,45 (s, 1H)

Preparación 31

2,4-Dibromobenzonitrilo

Se añade cianuro de cobre (2,32 g, 25,9 mmol) a dimetilsulfóxido anhidro agitado (50 ml) a 60°C para formar una solución transparente, seguido de la adición, en una sola vez, de *tert*-butilnitrito (7,1 ml, 59,7 mmol). A la mezcla se le añade gota a gota, a través de una cánula, una solución de 2,4-dibromoanilina 21 (5,0 g, 19,9 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (30 ml). Después de completarse la adición, se deja agitar la mezcla de reacción durante 1 hora. Después de enfriar a 45°C, la mezcla se trata lentamente con ácido clorhídrico 5 N (50 ml). Cinco minutos después se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente antes de extraerse con acetato de etilo/hexano (1:1, 2 x 300 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secan, se concentran al vacío y después se someten a cromatografía sobre sílice (acetato de etilo 0-5% en hexano), dando el compuesto del título (1,61 g, rendimiento del 31%). FD(+) MS m/z 259, (M+) coherente con 2 Br.

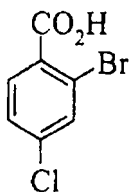
Preparación 32

Ácido 2,4-dibromobenzoico

Se calienta a reflujo una suspensión agitada de 2,4-dibromobenzonitrilo (1,57 g, 6,0 mmol) en ácido sulfúrico (6 M, 150 ml) durante 3 días. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente antes de extraerse con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secan, se concentran y después se someten a cromatografía sobre sílice (ácido acético/alcohol metílico/cloroformo, 0,1:0,5:99,4), dando el compuesto del título (0,81 g, rendimiento del 48%). P.f. 171-172°C; ES(-) MS m/z 277, (M-H)⁻ coherente con 2 Br.

Preparación 33

Ácido 2-bromo-4-clorobenzoico



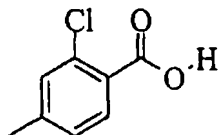
Una solución acuosa de nitrato sódico (2,21 g) en agua (15 ml) se añade gota a gota a una mezcla agitada y enfriada con hielo de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (5,00 g, 29,1 mmol) y ácido bromhídrico al 48% (150 ml) en agua (150 ml). La mezcla resultante se agita durante 2 horas a 0°C. Después, se trata gota a gota con una solución acuosa de bromuro de cobre (7,81 g) en agua (20 ml). Después de completarse la adición se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, momento en el que se agita durante una noche. Después de la extracción con acetato de etilo/hexanos (3:1; 2 x 400 ml), las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (200 ml), se secan, se concentran y se someten a cromatografía sobre sílice (alcohol metílico al 1% y ácido acético al 0,5% en cloroformo), dando el compuesto del título (4,04 g, rendimiento del 59%). P.f. 154-155°C; ES(-) MS m/z 233, (M-H) coherente con 1 Br y 1 Cl.

ES 2 269 816 T3

Preparación 34

Ácido 2-cloro-4-metilbenzoico

5



10

15 A 4-bromo-3-clorotolueno (4,97 g, 24,2 mmol) en dimetilformamida (25 ml) se le añade acetato de paladio (0,54 g, 2,42 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,998 g, 2,42 mmol), trietilamina (12,5 ml) y metanol (12,5 ml). El recipiente de reacción se evacua y se purga tres veces con gas monóxido de carbono. Se usa un globo cargado con monóxido de carbono gaseoso para mantener la atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 8 horas. La mezcla se lava con agua y se extrae con hexanos (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtran, se concentran y se someten a cromatografía con acetato de etilo al 0-3% en hexanos. Se aíslan 1,24 g (28%) de 2-cloro-4-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

20

ES(+) MS m/z 184, (M+H)⁺ coherente con 1 Cl.

25 A 2-cloro-4-metilbenzoato de metilo (1,00 g, 5,42 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), alcohol metílico (5 ml) y agua (2,5 ml) se le añade hidróxido de litio 2 N (8,12 ml, 16,2 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 2,5 horas, se enfría a temperatura ambiente y después se inactiva con ácido clorhídrico 5 N (3,24 ml). La mezcla se concentra para retirar el tetrahidrofurano y el alcohol metílico. Se forma un precipitado blanco y se filtra. Después del secado se aíslan 0,922 g (10%) de ácido 2-cloro-4-metilbenzoico.

25

30 ES(-) MS m/z 169, (M-H)⁻ coherente con 1 Cl.

Preparación 35

Éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-metoxi-but-2-enoico

35

35 A una solución de 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (12 ml, 82 mmol) en DMF (80 ml) se le añade carbonato de cesio (26,4 g, 82 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70°C. Después se añade gota a gota una solución de *p*-toluenosulfonato de metilo (13,5 ml, 90 mmol) en DMF (30 ml) durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora más. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla de reacción con H₂O (150 ml) y se extrae con Et₂O (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con H₂O y salmuera, después se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, produciendo el compuesto del título (9,0 g, 56%) en forma de un aceite que se usa sin purificación adicional.

40

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,75 (s, 1H).

45

Preparación 36

Éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-trifluorometiltiofen-2-carboxílico

50 Una solución del éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-metoxi-but-2-enoico (9,6 g, 48,5 mmol) y tioglicolato de metilo (4,3 ml, 48,5 mmol) en MeOH (75 ml) se enfría a 5°C. Después se añade una solución de KOH (3,3 g, 58,2 mmol) en MeOH (75 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después se vierte la mezcla de reacción en una mezcla agitada de hielo (75 g), H₂O (75 ml) y H₂SO₄ concentrado (4,5 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos reunidos se lavan con NaHCO₃ saturado. Los lavados se extraen de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera, después se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, produciendo el compuesto del título (10 g, 91%) en forma de un aceite pardo que se usa sin purificación adicional.

55

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,92 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 9,48 (s a, 1H).

60

Preparación 37

Ácido 3-hidroxi-5-trifluorometiltiofen-2-carboxílico

65 A una solución agitada de NaOH (8,0 g, 200 mmol) en H₂O (25 ml) se le añade una solución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-trifluorometiltiofen-2-carboxílico (11,4 g, 50 mmol) en MeOH (25 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas y después se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra

ES 2 269 816 T3

hasta aproximadamente la mitad del volumen y se enfría a 5°C. La acidificación a pH 1 con HCl concentrado (17 ml) produce una suspensión. Después de agitar la suspensión durante 30 minutos a 5°C se recogen los sólidos por filtración, se lavan con H₂O y se secan al vacío, produciendo el compuesto del sub-título (8,5 g 79%) en forma de un sólido blanquecino el cual se usa sin purificación adicional.

5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (s, 1H), 11,7 (s a, 2H).

Preparación 38

10 5-Trifluorometiltiofen-3-ol

Se pone ácido 3-hidroxi-5-trifluorometiltiofen-2-carboxílico (8,0 g, 37,8 mmol) en un matraz y se calienta a 105°C en una atmósfera de argón. El calentamiento se continúa durante 2 horas para completar la descarboxilación. Después de enfriar se obtiene el compuesto del título (6,8 g, 85%) en forma de un aceite pardo que se usa sin purificación adicional.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) enol (mayoritario) δ 5,01 (s a, 1H), 6,52 (d, J = 1,7 Hz), 7,06 (m, 1H).

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) ceto (minoritario) δ 3,86 (s, 2H), 6,59 (s a, 1H).

Preparación 39

1-Fenil-5-(5-trifluorometiltiofen-3-iloxi)-1H-tetrazol

25 Una solución de 5-trifluorometiltiofen-3-ol (2,0 g, 11,9 mmol) en acetona seca (480 ml) que contiene 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol (2,1 g, 11,9 mmol) y K₂CO₃ (3,3 g, 23,8 mmol) se mantiene a reflujo con una retirada cuidadosa de humedad durante una noche. La acetona se retira a presión reducida y el residuo se reparte entre CH₂Cl₂ (500 ml) y H₂O (50 ml). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, después se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El producto bruto se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:Hex (1:80), produciendo el compuesto del título (2,5 g 68%) en forma de un sólido blanco.

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,61 (m, 4H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H).

Preparaciones 40 y 41

35 3-(1-Fenil-1H-tetrazol-5-iloxi)-5-trifluorometiltiofen-2-sulfonamida

y

40 3-[1-(4-sulfamoilfenil)-1H-tetrazol-5-iloxi]-5-trifluorometiltiofen-2-sulfonamida

Se pone en un matraz una solución de ácido clorosulfónico (2 ml, 30 mmol) y a la solución se le añade 1-fenil-5-(5-trifluorometil-tiofen-3-iloxi)-1H-tetrazol (100 mg, 0,30 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se calienta a 100°C durante 2 horas. La solución se enfría a 70°C y se añade cloruro de tionilo (0,1 ml, 0,33 mmol), después se vuelve a calentar la reacción a 100°C y se agita durante 2 horas más. La mezcla de reacción se vierte gota a gota en hielo y la solución se extrae con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, después se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en acetona (5 ml) y se añade a una solución de NH₄OH al 29% (5 ml) y acetona (10 ml) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos. La acetona se retira a presión reducida y el residuo se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, después se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc:Hex (1:3), produciendo una mezcla de los compuestos del título (91 mg, 65%) en forma de un sólido blanco. En otra reacción se separan los componentes por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:Hex (1:5) y se caracterizan individualmente.

55 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,57-7,67 (m, 4H), 7,89 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 4H).

Preparación 42

60 5-Trifluorometiltiofen-2-sulfonamida

A una solución de 3-[1-(4-sulfamoilfenil)-1H-tetrazol-5-iloxi]-5-trifluorometiltiofen-2-sulfonamida (210 mg, 0,47 mmol) en benceno (50 ml) se le añade H₂O (2 ml), EtOH (3 ml), ácido fórmico (2 ml) y paladio sobre carbono al 10% (350 mg). La mezcla se calienta a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con benceno (50 ml). La mezcla de reacción se filtra. La capa bencénica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc:Hex (1:10), para producir el compuesto del título (18 mg, 17%) en forma de un sólido blanco.

ES 2 269 816 T3

Se aplica el mismo procedimiento para la amida del ácido 3-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-iloxi)-5-trifluorometiltiofen-2-sulfónico, produciendo también el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

ES(-) MS *m/z* 230, (M-H)⁻.

Procedimiento General de Acoplamiento

A una solución agitada de ácido benzoico (1,25 eq) en diclorometano seco (10 ml/mmol) se le añade en una porción sulfonamida (1,0 eq) seguido de EDC (1,25-1,5 eq) y finalmente, *N,N*-[dimetil]-4-aminopiridina (1,2 eq). La mezcla se agita vigorosamente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, se concentra a presión reducida y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 N (4 veces, 20 ml/mmol), después se extraen las fases acuosas reunidas con acetato de etilo (dos veces, 20 ml/mmol). Finalmente, las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y cloruro sódico acuoso saturado, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Si es necesario o se desea, el residuo puede someterse a cromatografía en gel de sílice, cromatografía de fase inversa o a cristalización.

Los compuestos de los Ejemplos 1-53 se preparan esencialmente como se describe en el procedimiento general de acoplamiento.

Ejemplo No.	Producto	Datos del espectro de masas (<i>m/z</i>)
1	<i>N</i> -[4-bromo-2-clorobenzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 412, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 2 Cl.
2	<i>N</i> -[4-cloro-2-metilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 392, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 2 Cl.
3	<i>N</i> -[4-bromo-2-clorobenzoil]-4-bromo-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 490, (M-H) ⁻ coherente con 2 Br y 1 Cl.
4	<i>N</i> -[2,4-bis(trifluorometil)-benzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 436, (M-H) ⁻ coherente con 1 Cl.

ES 2 269 816 T3

5	5	<i>N</i> -[2,4-bis(trifluorometil)-benzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 480, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br.
10	6	<i>N</i> -[2,4-dimetilbenzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 328, (M-H) ⁻ coherente con 1 Cl.
15	7	<i>N</i> -[2-cloro-4-metilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 394, (M+H) ⁺ coherente con 1 Br y 1 Cl.
20	8	<i>N</i> -[2-cloro-4-metilbenzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 350, (M+H) ⁺ coherente con 2 Cl.
25	9	<i>N</i> -[4-cloro-2-fluorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-)MS <i>m/z</i> 396, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 1 Cl.
30	10	<i>N</i> -[2-bromo-4-metilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 438, (M+H) ⁺ coherente con 2 Br.
35	11	<i>N</i> -[2-bromo-4-metilbenzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 394, (M+H) ⁺ coherente con 1 Br y 1 Cl.
40	12	<i>N</i> -[4-metil-2-trifluorometil-benzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 382, (M-H) ⁻ coherente con 1 Cl.
45	13	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]5-(metiltio-)tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 380, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
50	14	<i>N</i> -[4-cloro-2-metilbenzoil]5-(metiltio)tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 360, (M-H) ⁻ coherente con 1 Cl.
55	15	<i>N</i> -[4-metil-2-bromobenzoil]-5-(metiltio-)tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 404, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br.
60	16	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-5-(metil)tiofeno-2-	ES(-) MS <i>m/z</i> 348,

65

ES 2 269 816 T3

	sulfonamida	(M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
5		
17	N-[2,4-diclorobenzoil]-5-(etil)tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 362, (M+H) ⁺ coherente con 2 Cl.
10		
18	N-[2,4-diclorobenzoil]-5-(propil)tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 376, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
15		
19	N-[2,4-diclorobenzoil]-5-metoxi-tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 364, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
20		
20	N-[2,4-diclorobenzoil]-5-metoxi-metil-tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 378, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
25		
21	N-[2-metil-4-bromobenzoil]-4-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 436, (M-H) ⁻ coherente con 2 Br.
30		
22	N-[2-metil-4-clorobenzoil]-2-clorotiazol-5-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 349, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
35		
23	N-[2,4-diclorobenzoil]-2-clorotiazol-5-sulfonamida	ES(-)MS <i>m/z</i> 369, (M-H) ⁻ coherente con 3 Cl.
40		
24	N-[2,4-diclorobenzoil]-2-metoxi-tiazol-5-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 365, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
45		
25	N-[2-metil-4-clorobenzoil]-2-metoxi-tiazol-5-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 345, (M-H) ⁻ coherente con 1 Cl.
50		
26	N-[2,4-diclorobenzoil]-4,5-dibromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 490, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 2 Cl.
55		
27	N-[4-bromo-2-metilbenzoil]-4,5-dibromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 514, (M-H) ⁻ coherente con
60		
65		

ES 2 269 816 T3

		3 Br.	
5	28	<i>N</i> -[4-cloro-2-metilbenzoil]-5-ciano-tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 341, (M+H) ⁺ coherente con 1 Cl.
10	29	<i>N</i> -[4-bromo-2-metilbenzoil]-5-ciano-tiofen-2-sulfonamida	ES(+) MS <i>m/z</i> 385, (M+H) ⁺ coherente con 1 Br.
15	30	<i>N</i> -[4-cloro-2-metilbenzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(+) MS <i>m/z</i> 350, (M+H) ⁺ coherente con 2 Cl.
20	31	<i>N</i> -[2-bromo-4-metilbenzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 392, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 1 Cl.
25	32	<i>N</i> -[2,4-dibromobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 500, (M-H) ⁻ coherente con 3 Br.
30	33	<i>N</i> -[2-bromo-4-clorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-)MS <i>m/z</i> 456, (M-H) ⁻ coherente con 2 Br y 1 Cl.
35	34	<i>N</i> -[2-metil-4-bromobenzoil]-4-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 392, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 1 Cl.
40	35	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-4-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 368, (M-H) ⁻ coherente con 3 Cl.
45	36	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-4-cloro-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 446, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 3 Cl.
50	37	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-4-metil-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 426, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 2 Cl.
55	38	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-4-metiltio-feno-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 348, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
60			

65

ES 2 269 816 T3

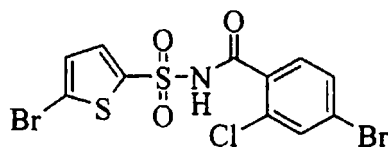
5	39	<i>N</i> -[2-metil-4-bromobenzoil]-4-metoxi-tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 388, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br.
10	40	<i>N</i> -[2,4-bistrifluorometilbenzoil]-4-metiltiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 416, (M-H) ⁻ .
15	41	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-4-metoxi-tiofeno-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 364, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
20	42	<i>N</i> -[2-metil-4-bromobenzoil]-4-metiltio-tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 404, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br.
25	43	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-4-metiltiotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 380, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
30	44	<i>N</i> -[2,4-bistrifluorometilbenzoil]-4-metoxi-tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 432, (M-H) ⁻ .
35	45	<i>N</i> -[2,4-bistrifluorometilbenzoil]-4-metiltiotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 448 (M-H) ⁻ .
40	46	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-4-metiltio--5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 458, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 2 Cl.
45	47	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-4-metoxi--5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 442, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 2 Cl.
50	48	<i>N</i> -[2-metil-4-bromobenzoil]-4-metoxi--5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 466, (M-H) ⁻ coherente con 2 Br.
55	49	<i>N</i> -[2-metil-4-bromobenzoil]-4-metiltio--5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 482, (M-H) ⁻ coherente con 2 Br.
60	50	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-2-isopropiltiazol-5-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 377, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
65	51	<i>N</i> -[2-metil-4-bromobenzoil]-2-isopropiltiazol-	ES(-) MS <i>m/z</i> 401,

ES 2 269 816 T3

	5-sulfonamida	(M-H) ⁻ coherente con 1 Br.
5	52	<i>N</i> -[2-metil-4-bromobenzoil]-2-metiltiazol-5-sulfonamida
10	53	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-5-trifluorometiltiofen-2-sulfonamida
15		ES(-) MS <i>m/z</i> 373, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br.
		ES(-) MS <i>m/z</i> 402, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.

Ejemplo 54

N-[4-bromo-2-clorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida



Se carga un vial de reacción de 8 ml con ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (0,39 mmol, 1,5 eq) y 2,0 ml de diclorometano. Se añade una solución madre (4,0 ml) que contiene 5-bromotiofeno-2-sulfonamida (0,26 mmol, 1 eq) y *N,N*-[dimetil]-4-aminopiridina (48 mg, 0,39 mmol, 1,5 equivalentes) en diclorometano, seguido de 0,261 g de resina de carbodiimida poliestireno (2,0 mmol/g, 0,52 mmol, 2,0 equivalentes, Novabiochem) y el vial se tapa y se agita. Después de 72 horas, se añaden 0,77 g de resina de poliestireno sulfonada (MP-TsOH) (1,53 mmol/g, 1,17 mmol, Argonaut). Después de aproximadamente 18 horas, la mezcla de reacción se filtra y se concentra a presión reducida. Al residuo se le somete a cromatografía y las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran a presión reducida produciendo el compuesto del título.

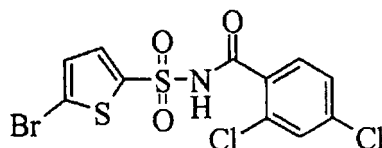
ES(-) MS *m/z* 456, (M-H)⁻ coherente con 2 Br y 1 Cl.

Los compuestos de los Ejemplos 55-62 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 54.

Ejemplo No.	Producto	Datos del Espectro de Masas (<i>m/z</i>)
55	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 334, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
56	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-5-(2-	ES(-) MS <i>m/z</i> 411, (M-H) ⁻

	piridil)-tiofen-2-sulfonamida	coherente con 2 Cl.	
5	57	<i>N</i> -[4-bromo-2-metilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 436, (M-H) ⁻ coherente con 2 Br.
10	58	<i>N</i> -[2-cloro-4-nitro-benzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 423, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br y 1 Cl.
15	59	<i>N</i> -[2,4-dimetilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 372, (M-H) ⁻ coherente con 1 Br.
20	60	<i>N</i> -[4-cloro-2-metilbenzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-)MS <i>m/z</i> 348, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.
25	61	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 368, (M-H) ⁻ coherente con 3 Cl.
	62	<i>N</i> -[2,4-diclorobenzoil]-5-(feniltio)tiofen-2-sulfonamida	ES(-) MS <i>m/z</i> 442, (M-H) ⁻ coherente con 2 Cl.

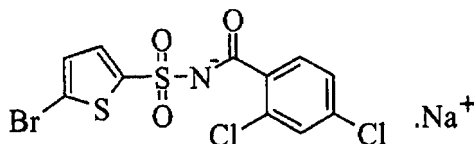
Ejemplo 63

N-[2,4-diclorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida

A una mezcla de reacción de ácido diclorobenzoico (28,4 g, 148,7 mmol), 5-bromo-2-sulfonamida (30,0 g, 123,9 mmol) y EtOAc (200,0 ml) a temperatura ambiente se le añade una solución caliente de CDI (24,1 g, 148,7 mmol) en THF (100 ml) durante un periodo de 13,0 minutos. Se añade más THF (50,0 ml) para suplementar y para lavar el CDI residual en el recipiente de reacción. Se observa desprendimiento de gas durante la adición de la solución/suspensión de CDI. Esto puede controlarse mediante la velocidad de adición. Al final de la adición de CDI se agita la solución amarilla clara durante 10 minutos y después se calienta a reflujo durante 90 minutos o hasta que no se observa desprendimiento de gas (el intermedio de reacción se controla por GC y se considera completo cuando no se observa ningún pico de ácido). Después se deja equilibrar la reacción a 40°C, después de lo cual se añade en una sola vez DBU puro (22,3 ml, 148,7 mmol) (la temperatura máxima obtenida al final de la adición es de 45°C) y se agita a temperatura ambiente durante una noche según conveniencia. La reacción se considera completa mediante HPLC por la desaparición del material de partida de sulfonamida. Después se añade agua desionizada (250,0 ml) y la fase orgánica superior se separa. La fase acuosa se extrae de nuevo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan vigorosamente con una solución de HCl 1 N (500,0 ml), se secan con MgSO₄ anhidro, se filtran y la torta se lava con EtOAc (20,0 ml). Después se concentra el filtrado a presión reducida (temperatura del baño de agua ~ 50°C) hasta 70,4 g de una solución espesa. A esta solución se le añade heptano (200,0 ml) con agitación vigorosa hasta que se forma un precipitado blanquecino en aproximadamente 1 hora. El precipitado se filtra y la torta se lava con heptano (25,0 ml). Después, se seca el precipitado en una bomba de vacío doméstico a 55°C durante 18 horas (45,4 g, rendimiento del 88,2% en peso).

ES(-) MS *m/z* 412, (M-H)⁻ coherente con 1 Br y 2 Cl.

Ejemplo 64

Sal sódica de *N*-[2,4-diclorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamida

ES 2 269 816 T3

A una solución del compuesto del Ejemplo 63 (25,0 g, 60,2 mmol) y MTBE (208,0 ml) a temperatura ambiente se le añade metóxido sódico (3,3 g, 60,2 mmol) en una sola porción. Después se agita la reacción durante 24 horas, después de lo cual se añade heptano (426,0 ml) seguido de agitación vigorosa durante 60 minutos. Se forma un precipitado blanco y después se filtra bajo presión positiva de nitrógeno, y la torta se lava posteriormente con heptano (150,0 ml).
5 Después se escurre el precipitado hasta semi-sequedad, seguido de secado en una estufa de vacío doméstica a 100°C durante 18 horas (masa = 22,1 g, rendimiento del 84% en peso; ¹H RMN (DMSO-d₆) 7,13-7,14 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H).

Todos los compuestos referidos están disponibles por vía oral y normalmente se administran por vía oral, de forma que se prefiere la administración oral. Sin embargo, la administración oral no es la única vía, ni siquiera la única vía preferida. Por ejemplo, la administración transdérmica es muy deseable para pacientes que son olvidadizos o reacios a tomar una medicina oral, y la vía intravenosa puede preferirse por conveniencia para evitar posibles complicaciones relacionadas con la administración oral. Los compuestos de Fórmula I también pueden administrarse por vía percutánea, intramuscular, intranasal o intrarrectal en circunstancias particulares. La vía de administración se puede variar en cualquier sentido, limitar según las propiedades físicas de los fármacos, la conveniencia del paciente y el cuidador y otras circunstancias relevantes (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Las composiciones farmacéuticas se preparan de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo o medio para el ingrediente activo. En la técnica son bien conocidos vehículos o excipientes adecuados. La composición farmacéutica puede adaptarse para uso oral, para inhalación, uso parenteral o uso tópico y puede administrarse al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, soluciones, suspensiones o similares.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte para cápsulas o comprimirse en comprimidos. Para la administración terapéutica oral, se pueden incorporar excipientes a los compuestos y pueden usarse en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Estas preparaciones preferiblemente contienen al menos un 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero la cantidad puede variarse dependiendo de la forma particular, y puede estar convenientemente entre un 4% y aproximadamente un 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones debe ser tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de la presente invención pueden determinarse por procedimientos bien conocidos para el experto en la técnica.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como povidona, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina o gelatina; excipientes o diluyentes tales como: almidón, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato dicálcico; agentes disgregantes tales como: croscarmelosa, crospovidona, almidón glicolato sódico, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco o aceite vegetal hidrogenado; deslizantes tales como: el dióxido de silicio coloidal; agentes humectantes tales como: lauril sulfato sódico y polisorbato 80; y pueden añadirse agentes edulcorantes tales como: sacarosa, aspartamo o sacarina o un agente aromatizante tal como: menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas de dosificación unitaria pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos. De esta forma, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar, hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilatos u otros agentes de recubrimiento. Los jarabes pueden contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes, y aromatizantes. Los materiales usados para preparar estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Las soluciones y suspensiones acuosas pueden incluir agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Las soluciones y suspensiones no acuosas pueden incluir propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de oliva, y alcohol tal como etanol o POLYSORBATE80 (marca comercial registrada). Las inyecciones pueden comprender ingredientes adicionales distintos de diluyentes inertes: por ejemplo, agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes (tales como lactosa), y agentes adyuvantes tales como agentes para ayudar a la disolución (por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico). Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro para retener bacterias, por incorporación de agentes esterilizantes en las composiciones o por irradiación. También pueden fabricarse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o en algún/algunos otro(s) diluyente(s) estéril(es) para inyección inmediatamente antes del uso.

Los compuestos de Fórmula I generalmente son eficaces en un intervalo de dosificación amplio. Por ejemplo, la dosificación al día normalmente está dentro del intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial y, por lo tanto, el intervalo de dosificación anterior no tiene la intención de limitar el alcance de la invención de forma alguna. Se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente será determinada por un médico a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a tratar, la vía de

ES 2 269 816 T3

administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, el peso, la respuesta individual del paciente, y la gravedad de los síntomas del paciente.

Inhibición de la proliferación de células HUVEC

5 Se mantuvieron células endoteliales de vena umbilical humana abreviadamente (HUVEC; BioWhittaker/Clonetics, Walkersville, MD) en un medio de crecimiento de células endoteliales (EGM) que contenía medio basal (EBM) con extracto de cerebro bovino, factor de crecimiento epidérmico humano, hidrocortisona, gentamicina, anfotericina B y un 2% de suero fetal bovino. Para el ensayo se añadieron células HUVEC (5×10^3) en EBM (200 μ l) con un 0,5%
 10 de suero bovino fetal a los pocillos de una placa de cultivo de células de 96 pocillos y la placa se incubó a 37°C durante 24 horas en dióxido de carbono al 5%/aire humidificado. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en dimetilsulfóxido (DMSO) en concentraciones de 0,0013 a 40 μ M y se añadieron a los pocillos en 20 μ l. Después, se añadió en los pocillos factor de crecimiento del endotelio vascular humano (VEGF) (20 ng/ml en los pocillos; R&D Systems, Minneapolis, MN) preparado a partir de una solución madre de 100 μ g/ml en solución salina tamponada con fosfato normal que contenía un 0,1% de albúmina sérica bovina. Las HUVEC se incubaron a 37°C durante 72 horas
 15 en dióxido de carbono al 5%/aire humidificado. Se añadió reactivo de proliferación celular WST-1 (20 μ l; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) en los pocillos y las placas se volvieron a poner en el incubador durante 1 hora. Se midió la absorbancia de cada pocillo a 440 nm. La fracción de crecimiento se determinó a partir de la absorbancia de los pocillos tratados con y sin VEGF dividida por la absorbancia obtenida a partir de los pocillos de control fijada a cero y a 1,0. Los compuestos ilustrados se ensayaron en este ensayo y todos mostraron un valor de $CI_{50} \leq 1,0 \mu$ M.

Inhibición del crecimiento de células de carcinoma de colon HCT116

25 Se cultivaron células humanas de carcinoma de colon HCT116 en cultivos monofase en medio RPMI 1640 suplementado con un 10% de suero fetal bovino y penicilina estreptomycinina al 1%- (GibcoBRL, Grand Island, NY). Las células HCT116 en fase de crecimiento exponencial se expusieron a diversas concentraciones de los compuestos de ensayo durante 72 horas a 37°C en dióxido de carbono al 5%/aire. Después de la exposición al agente, las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato al 0,9%. La inhibición del crecimiento se determinó usando el reactivo de proliferación celular WST-1 según lo descrito anteriormente. Los resultados se expresan como fracción de
 30 crecimiento de las células tratadas en comparación con los cultivos de control. Se ensayó la eficacia contra las células tumorales de colon humano HCT116 de los compuestos representativos de la presente invención. Los datos de estos experimentos se resumen en la Tabla I.

TABLA I

Células Tumorales de Colon Humano HCT116

<u>EJEMPLO</u>	<u>CI_{50} (μM)</u>	<u>EJEMPLO</u>	<u>CI_{50} (μM)</u>
1	5,6	28	8,0
2	6,0	29	17,3
3	14,7	30	15,8
4	7,7	31	9,1
6	20,6	32	3,9
7	5,2	54	17,0
9	21,7	55	4,5
16	3,7	56	5,4
17	5,0	57	3,4
18	13,2	58	5,2
19	5,8	61	1,0
20	5,7	63	1,3

ES 2 269 816 T3

Ensayos de xenotransplantes convencionales de tumor humano y de tumor murino

La inhibición de tumores trasplantados en ratones es un procedimiento aceptado para estudiar la eficacia de agentes antitumorales (Corbett, y col., *In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing; Use of rodent solid tumors for drug discovery*, En: *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval*, B. Teicher (ed), Human Press Inc., Totowa, NJ, Capítulo 5, páginas 75-99 (1997); (Corbett, y col., *Int. J Pharmacog*, **33**, Suplemento, 102-122 (1995)). Se implantaron tumores murinos o xenotransplantes humanos esencialmente como describe Corbett en *In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing; Use of rodent solid tumors for drug discovery*. En resumen, el tumor murino o el xenotransplante humano se implantó subcutáneamente usando implantes trocar de calibre 12 o un número contado de células. La localización para la inserción del trocar está a medio camino entre la región axilar e inguinal a lo largo del costado del ratón. El trocar se desliza aproximadamente 1,90 cm subcutáneamente hacia la axila antes de descargar el fragmento tumoral, y pellizcando la piel cuando se retira el trocar. Como alternativa se implantaron subcutáneamente células de tumor humano preparadas a partir de un cultivo de células (1×10^7 células) mezcladas con un volumen igual de Matrigel (Becton-Dickinson) en la pata trasera de un ratón atímico macho o hembra (de Charles River). Se administró un compuesto de ensayo en vehículo o vehículo sólo por inyección intravenosa (iv) en bolus, inyección intraperitoneal (ip) o sonda oral (po). Cada grupo de tratamiento, así como un grupo de animales de control sin tratar, constaba de ocho a diez animales por grupo en cada experimento. La respuesta del tumor subcutáneo se controló midiendo el volumen tumoral dos veces cada semana durante el transcurso del experimento (60-120 días). Los pesos corporales se tomaron como una medida general de la toxicidad. Los datos de los tumores subcutáneos se analizaron determinando el peso medio tumoral para cada grupo de tratamiento a lo largo del experimento y calculando el retraso del crecimiento tumoral como la diferencia en días para el tratamiento frente a los tumores de control hasta alcanzar un volumen de 500 ó 1000 mm³.

El compuesto del Ejemplo 64 se ensayó en dos laboratorios por separado contra una serie de tumores murinos y humanos sustancialmente como se ha descrito anteriormente. Los datos de estos ensayos se resumen en la Tabla II. Los parámetros medidos en cada experimento se resumen en los siguientes párrafos.

$$\text{Peso del tumor (mg)} = (a \times b^2)/2$$

donde

a = longitud del tumor (mm) y b = anchura del tumor (mm).

$$\text{Retraso del crecimiento tumoral} = T - C,$$

donde

T es el tiempo medio (días) requerido para que los tumores del grupo de tratamiento alcancen un tamaño predefinido, y C es el tiempo medio (días) para que los tumores del grupo de control alcancen el mismo tamaño.

TABLA II

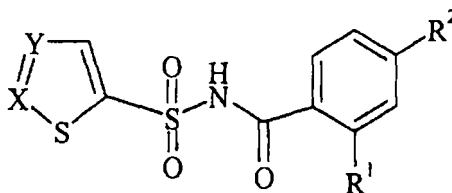
Carcinoma de colon humano HT-29

Ejemplo 64	Dosis (mg/kg)	Retraso del crecimiento tumoral (d)
Experimento A		
	30	0+/-2
	60	2+/-2
	80	2+/-2
Experimento B		
	30	9+/-4
	60	3+/-4
	80	8+/-3,6

Después de observar tumores palpables, se administró por vía intravenosa el fármaco durante 5 días consecutivos, se dejó en reposo a los animales durante 2 días y el compuesto se dosificó de nuevo por vía intravenosa durante 5 días consecutivos.

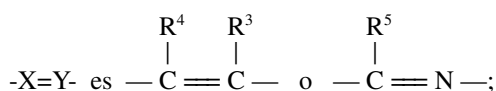
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

en la que:



R¹ se selecciona entre el grupo compuesto por halo-, alquilo C₁-C₆ y CF₃;

R² se selecciona entre el grupo compuesto por halo-, -NO₂, alquilo C₁-C₆ y CF₃;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₆ o halo-;

R⁴ se selecciona del grupo compuesto por H, halo-, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, -COO(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, ciano-, alquiltio C₁-C₆, CF₃, S-fenilo y piridinilo;

R⁵ es halo-, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄; o

una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son independientemente halo- o alquilo C₁-C₆.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ y R² son ambos cloro- o bromo-, o R¹ es metilo y R² es cloro-.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que -X=Y- es $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ -C \\ | \\ R^3 \end{array} = \begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C \\ | \\ R^4 \end{array}$.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R³ se selecciona de entre H, cloro-, bromo-, metilo, metoxi y metiltio.

6. Un compuesto según la reivindicación 4 ó 5, en el que R⁴ se selecciona de entre H, cloro-, bromo-, metilo, etilo, propilo, metiltio, CH₂OCH₃, metoxi, ciano, S-fenilo y piridinilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 que es *N*-[2,4-diclorobenzoi]l]-5-bromotiofen-2-sulfonamida o una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 que es *N*-[4-cloro-2-metilbenzoi]l]-5-clorotiofen-2-sulfonamida o una sal de adición de bases del mismo.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable es una sal sódica.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 que es la sal sódica de *N*-[2,4-diclorobenzoi]l]-5-bromotiofeno-2-sulfonamida.

11. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Una formulación farmacéutica de la reivindicación 11 que comprende *N*-[2,4-diclorobenzoi]l]-5-bromotiofeno-2-sulfonamida o una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable.

ES 2 269 816 T3

13. Una formulación farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende la sal sódica de *N*-[2,4-diclorobenzoil]-5-bromotiofeno-2-sulfonamida.

5 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar como fármaco.

15. El uso de un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de neoplasias susceptibles.

10 16. El uso según la reivindicación 15, en el que la neoplasia susceptible es un tumor del colon o del recto.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65