



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 932**

51 Int. Cl.:

**C07D 333/36** (2006.01) **C07D 213/75** (2006.01)

**C07D 237/04** (2006.01) **C07D 409/10** (2006.01)

**C07D 257/04** (2006.01) **C07C 311/00** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06771143 .2**

96 Fecha de presentación : **25.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1893597**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **Potenciadores de los receptores de AMPA.**

30 Prioridad: **06.06.2005 EP 05380117**  
**18.08.2005 EP 05380187**  
**06.10.2005 US 724206 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2009**

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

72 Inventor/es: **Castano Mansanet, Ana, María;**  
**Cordier, Frederic, Laurent;**  
**Domínguez-Manzanares, Esteban;**  
**Hong, Jian, Eric;**  
**Hornback, William, Joseph y**  
**Jiang, Delu**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 314 932 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

Potenciadores de los receptores de AMPA.

5 **Antecedentes de la invención**

10 El glutamato es el neurotransmisor de excitación fundamental del sistema nervioso central. Hay tres subtipos de canales receptores de iones de receptores de glutamato que se han identificado basándose en su sensibilidad a los activadores selectivos (agonistas) N-metilo-D-aspartato (NMDA), el ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazol-propiónico (AMPA) y el kainato.

15 Los receptores de AMPA intermedian las respuestas celulares al glutamato mediante mecanismos directos o indirectos. Cuando son activados por el glutamato o el AMPA, los canales de iones receptores de AMPA permiten que los iones de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y los iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) atraviesen directamente el poro del canal. Además, los canales de iones receptores de AMPA pueden facilitar la activación de los receptores de NMDA mediante el inicio de la despolarización celular, que libera el bloque de receptores de NMDA dependiente del ion de magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ).

20 Se han identificado y clonado múltiples subtipos receptores de AMPA: GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4, tal como desvelan Hollmann y Heinemann, *Ann. Rev. Neurosci.*, 17, 31-108 (1994). Cada subunidad consiste en una secuencia de aproximadamente 900 aminoácidos. Se cree que se juntan cuatro subunidades para formar un complejo tetramérico de canal de iones, estando muy probablemente determinadas las propiedades funcionales de este canal de iones por la composición de su subunidad.

25 Las corrientes del canal de iones activadas por el glutamato por medio de los receptores de AMPA son transitorias. El curso temporal de las corrientes es modificado por los estados refractarios causados durante la fijación del glutamato, lo que se denomina desensibilización, y por la tasa de eliminación de glutamato de la ubicación de fijación del canal de iones, la cual lleva a la desactivación. El influjo de iones a través de los receptores de AMPA puede potenciarse o bien con compuestos que previenen la desensibilización o con compuestos que ralentizan las tasas de desactivación. Los compuestos que potencian el influjo de iones estimulados por el glutamato en los receptores de AMPA se denominan moduladores alostéricos de los receptores de AMPA, o potenciadores de los receptores de AMPA. Un compuesto tal, que potencia selectivamente la función receptora de AMPA, es la ciclotiazida. Dado que los receptores de AMPA desempeñan un papel decisivo en la intermediación de la transmisión de excitación rápida en el sistema nervioso central, las moléculas que potencian la función receptora de AMPA tienen múltiples objetivos terapéuticos.

35 Se ha demostrado que los compuestos que potencian alostéricamente los receptores de AMPA mejoran la actividad sináptica *in vitro* e *in vivo*, hecho desvelado, por ejemplo, por I. Ito *et al.*, *J. Physiol.*, 424, 533-543 (1990) y por A. Copani *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, 58, 1199-1204 (1992). También se ha demostrado que tales compuestos mejoran el aprendizaje y la memoria en ratas, monos y seres humanos, y son objeto de reseña por parte de Goulijev y Senning, *Brain Research Reviews*, 19, 180-222 (1994).

45 La publicación WO 98/33496 de la Solicitud Internacional de Patentes publicada el 6 de agosto de 1998 desvela ciertos derivados de la sulfonamida que son útiles, por ejemplo, para tratar trastornos psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, demencias ligadas a la edad, discapacidades de la memoria inducidas por la edad, la disquinesia tardía, el corea de Huntington, la mioclonía, la enfermedad de Parkinson, la inversión de estados inducidos por las drogas (como la cocaína, las anfetaminas y los estados inducidos por el alcohol), la depresión, el trastorno de falta de atención, el trastorno de hiperactividad con falta de atención, la psicosis, las déficits cognitivos asociados con la psicosis, y la psicosis inducida por drogas. P. L. Ornstein *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43, 4354 (2000) desvelan además a las biaril-propil-sulfonamidas, que son potenciadores potentes de los receptores de AMPA. Además, X. Li *et al.*, *Neuropharmacology*, 40, 1028 (2001) desvelan las acciones de tipo antidepresivo de los potenciadores de los receptores de AMPA. D. D. Schoepp *et al.* y Tizzano *et al.*, *Society for Neuroscience Abstracts*, 26 (1-2), 528.19 y 528.20, 30th Annual Meeting, Nueva Orleans (4-9 de noviembre de 2000), desvelan un potenciador de los receptores de AMPA oralmente activo que potencia el rendimiento del aprendizaje espacial y de la memoria en las ratas, y que invierte tanto el déficit del aprendizaje y de la memoria inducido farmacológicamente y asociado con la edad en las ratas. Los documentos WO 02/098847 y WO 2006/015827 desvelan derivados de la sulfonamida que potencian los receptores de glutamato. Se precisan nuevos potenciadores de receptores de AMPA para tratar estos trastornos neurológicos.

60

65

**Resumen de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I:

5

10

15

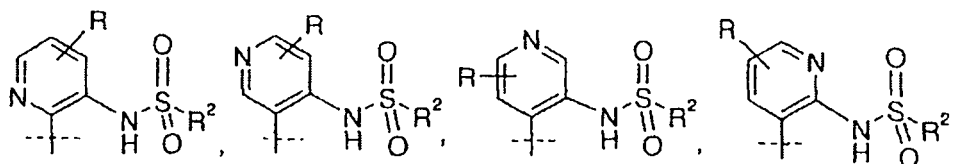


20 en la que:

A se selecciona del grupo constituido por

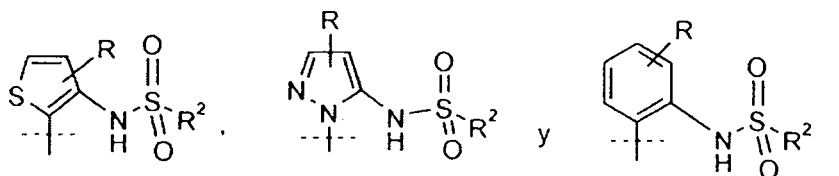
25

30



35

40



R es H, halo, -COOH o -CH<sub>2</sub>COOH;

45

50

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido opcionalmente con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo, ciano, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -COOH, -NHR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con -NHCH<sub>3</sub>, -N(SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, ciano, hidroxilo o tetrazol-5-ilo, -OCH<sub>2</sub>COOH, -SCH<sub>2</sub>COOH, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, tetrazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo; opcionalmente sustituido adicionalmente con un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por: halo, trifluorometilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CN, -OCH<sub>2</sub>CN, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y C(O)NHR<sup>4</sup>; opcionalmente sustituido adicionalmente con un tercer sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo y ciano; opcionalmente sustituido adicionalmente con un cuarto sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo;

55

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o dimetilamino;

R<sup>3</sup> es -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidrógeno;

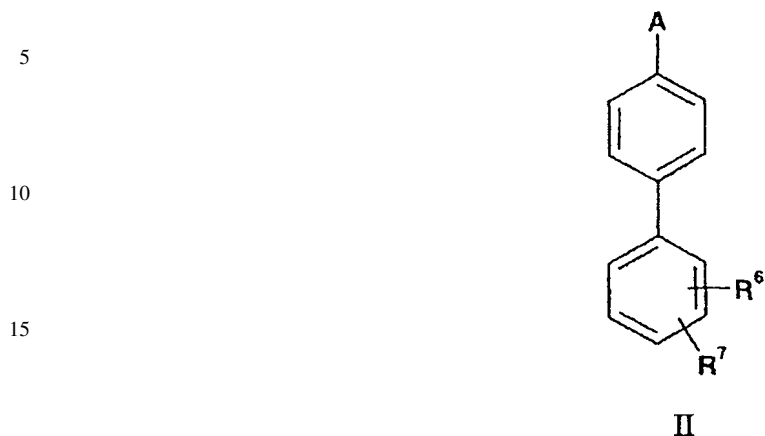
R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

65

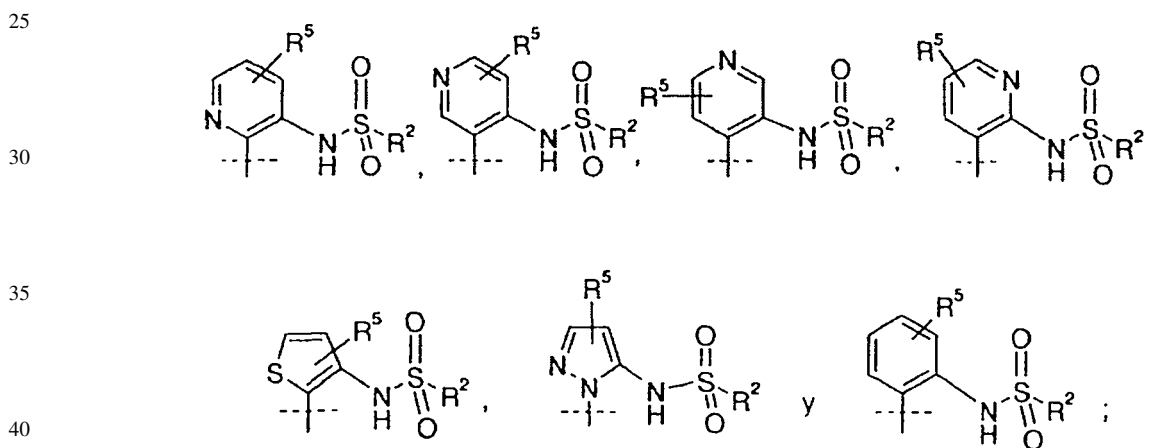
# ES 2 314 932 T3

La presente invención también proporciona intermedios de la Fórmula II:



en la que:

A se selecciona del grupo constituido por



$R^2$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$  o dimetilamino;

45  $R^5$  es H, halo,  $-COOR^8$  o  $-CH_2COOR^8$ ;

$R^6$  es H, ciano, alcoxi  $C_1$ - $C_4$ , halo, hidroxilo, trifluorometilo o metililo;

50  $R^7$  es  $-COOR^9$ ,  $-C(O)CH_2CH_2COOR^9$ ,  $-OCH_2COOR^9$ ,  $-SCH_2COOR^9$  o alquilo  $C_1$ - $C_2$  sustituido con  $-COOR^9$ ;

$R^8$  y  $R^9$  son seleccionados independientemente cada uno entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo  $C_1$ - $C_4$ , a condición de que al menos uno de entre  $R^8$  y  $R^9$  no sea hidrógeno; o una de sus sales de adición de base.

55 La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para su uso como producto farmacéutico. La presente invención versa además acerca de un procedimiento para potenciar la función receptora de glutamato en un paciente que comprende la administración a dicho paciente necesitado de tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Además, la presente invención versa adicionalmente acerca de un procedimiento para el tratamiento de la esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de tipo Alzheimer, la discapacidad cognitiva leve, la enfermedad de Parkinson y la depresión.

65 Según otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar la esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de tipo Alzheimer, la discapacidad cognitiva leve, la enfermedad de Parkinson y la depresión.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de tipo Alzheimer, la discapacidad cognitiva leve, la enfermedad de Parkinson y la depresión.

5 La invención proporciona además compuestos farmacéuticos que comprenden un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, se contempla dentro del ámbito de la presente invención el uso de los compuestos de la Fórmula I en conjunción con antipsicóticos, antidepresivos y drogas útiles para tratar el trastorno cognitivo. El documento WO  
10 2005/040110 enseña el uso de compuestos que potencian la función receptora de glutamato en conjunción con antipsicóticos, antidepresivos y drogas útiles para tratar el trastorno cognitivo.

### Descripción detallada de la invención

15 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “potenciar la función receptora de glutamato” se refiere a cualquier aumento de la capacidad de respuesta de los receptores de glutamato, por ejemplo de los receptores de AMPA, al glutamato o a un agonista, e incluye, aunque no está limitado a ello, la inhibición de la desensibilización o desactivación rápida de los receptores de AMPA al glutamato.

20 Puede tratarse o prevenirse una amplia variedad de afecciones con los compuestos de la Fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables mediante su acción como potenciadores de la función receptora de glutamato. Tales afecciones incluyen los asociados con la hipofunción glutámica, como los trastornos psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo los trastornos cognitivos y los trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia de Alzheimer, las demencias ligadas a la edad, la discapacidad de memoria inducida por la edad, los déficits cognitivos debidos al autismo, el síndrome de Down y otros trastornos del sistema nervioso central con inicio en la niñez, déficits cognitivos resultantes de una terapia electroconvulsiva, trastornos del movimiento como la disquinesia tardía, el corea de Huntington, la mioclonía, la distonía, la espasticidad, la enfermedad de Parkinson, la inversión de estados inducidos por las drogas (como la cocaína, las anfetaminas y los estados inducidos por el alcohol), la depresión, el trastorno de falta de atención, el trastorno de hiperactividad con falta de atención, las psicosis como la esquizofrenia,  
25 los déficits cognitivos asociados con psicosis como la esquizofrenia, la psicosis inducida por drogas la apoplejía y la disfunción sexual. Los compuestos de la Fórmula I también pueden resultar útiles para mejorar la memoria (tanto la de corto alcance como la de largo alcance) y la capacidad de aprendizaje. La presente invención proporciona el uso de compuestos de la Fórmula I para el tratamiento de cada una de estas afecciones.

35 Cualquier persona con conocimientos normales en la técnica comprende que la cognición incluye diversos “dominios”. Estos dominios incluyen la memoria de corto alcance, la memoria de largo alcance, la memoria de trabajo, la función ejecutiva y la atención. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno cognitivo” se entiende que abarca cualquier trastorno caracterizado por un déficit en uno o más de los dominios cognitivos, incluidos (aunque no limitados a los mismos) la memoria de corto alcance, la memoria de largo alcance, la memoria de trabajo, la función ejecutiva y la atención. Se entiende también que la expresión “trastorno cognitivo” incluye, sin estar limitado a ellos, los siguientes trastornos específicos: el declive cognitivo ligado a la edad, la discapacidad cognitiva leve, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la demencia de tipo Alzheimer, la demencia de Parkinson, la demencia de Lewy Body, la demencia persistente inducida por sustancias, la demencia persistente inducida por el alcohol, la discapacidad cognitiva inducida por el alcohol, la demencia inducida por el sida, los trastornos del aprendizaje, los déficits cognitivos resultantes de una operación quirúrgica de bypass e injerto cardíacos, la apoplejía, la isquemia cerebral, traumatismos de la médula espinal, traumatismos en la cabeza, la hipoxia perinatal, el paro cardíaco, las lesiones neuronales por hipoglucemia, la demencia vascular, la demencia multinfarto, los déficits cognitivos asociados con la esclerosis lateral amiotrófica, y los déficits cognitivos asociados con la esclerosis múltiple. La discapacidad cognitiva leve se ha definido como una fase prodromal potencial de la demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer basándose en la presentación clínica y en la progresión de los pacientes que exhiben una discapacidad cognitiva leve hacia la demencia de Alzheimer con el paso del tiempo. (Morris *et al.*, Arch. Neurol., 8, 397-405 (2001); Petersen *et al.*, Arch. Neurol., 56, 303-308 (1999)).

45 La cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) proporciona una herramienta diagnóstica para identificar muchos de los trastornos descritos en este documento. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, incluidos los descritos en la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (ICD-10) (1992, Organización Mundial de la Salud, Ginebra), y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

50 La presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos por la Fórmula I. Un compuesto de esta invención puede poseer un grupo suficientemente ácido y, en consecuencia, reaccionar con cualesquiera de entre varias bases orgánicas e inorgánicas para formar una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en este documento, se refiere a sales de los compuestos de la Fórmula I que estén sustancialmente exentas de toxicidad para los organismos vivos. Típicamente, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la invención con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Tales sales se denominan sales de adición de base. Tales sales in-

cluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en el *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977), que son conocidas para el experto en la técnica. Se prefieren las sales de magnesio, dietilamina, hemipiperacina y tert-butilamina. Las más preferidas son las sales de tert-butilamina.

5 Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en varias configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se dan como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, al igual que como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos los racematos, enantiómeros y diastereómeros de este tipo están dentro del ámbito de la presente invención. Los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de la  
10 Fórmula I pueden ser preparados por una persona con dominio normal de la técnica utilizando técnicas y procesos perfectamente conocidos, como los desvelados por J. Jacques *et al.*, "Enantiomers Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E. L. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds" (Wiley-Interscience 1994), y en la Solicitud de Patente Europea N° EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen las técnicas de recristalización o la cromatografía quiral.

15 Tal como se usa en este documento, los términos "halo", "haluro" o "hal" se refieren a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, a no ser que se especifique de otra forma en el documento.

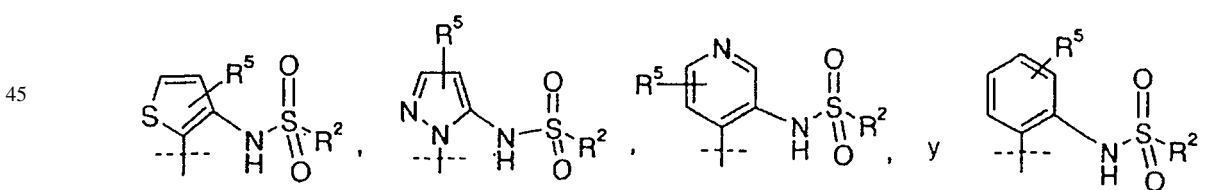
20 Tal como se usa en este documento, la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, recta o bifurcada, de uno a cuatro átomos de carbono e incluye, sin estar limitada a ellos, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y t-butilo. La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye dentro de su definición la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>".

25 Tal como se usa en este documento, la expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a una cadena del grupo alquilo recta o bifurcada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> típicos incluyen los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tert-butoxi y similares. La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye dentro de su definición la expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>".

30 Tal como se usa en este documento, la expresión "acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a una cadena del grupo alquilo recta o bifurcada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono unidos a un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen, sin estar limitada a ellos, los grupos acetilo, propionilo, butirilo, 2-metilpropionilo y similares. La expresión "acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye dentro de su definición la expresión "acilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>".

35 Tal como se usa en este documento, la expresión "alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a una cadena del grupo alquilo recta o bifurcada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de azufre. Los grupos alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluyen los grupos metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, tert-butiltio y similares. La expresión "alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye dentro de su definición la expresión "alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>".

40 Una realización adicional de la presente invención son los compuestos de la Fórmula I, en la que A se selecciona del grupo constituido por:



50 Se prefieren ciertas clases de compuestos de la Fórmula I como potenciadores de AMPA. Los siguientes párrafos describen tales clases preferidas:

a) A es



b) R es hidrógeno;

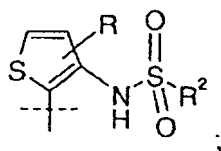
65 c) R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con un solo sustituyente;

d) R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con un solo sustituyente del grupo constituido por ciano, tetrazol-5-ilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con -COOH o tetrazol-5-ilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>COOH y -SCH<sub>2</sub>COOH;

## ES 2 314 932 T3

- 5 e)  $R^1$  es fenilo monosustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por tetrazol-5-ilo,  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{SCH}_2\text{COOH}$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$  sustituido con  $-\text{COOH}$ , en la posición 3, con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por  $-\text{SONH}_2$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$  sustituido con tetrazol-5-ilo, o, en la posición 2, ciano;
- 10 f)  $R^1$  es fenilo sustituido con dos sustituyentes;
- g)  $R^1$  es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , hidroxilo, halo, ciano,  $-\text{COOH}$  y  $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , y con un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por amino, trifluorometilo,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$ , tetrazol-5-ilo,  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$  sustituido con  $-\text{COOH}$ ;
- 15 h)  $R^1$  es fenilo sustituido en la posición 2 con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , hidroxilo, halo, ciano,  $-\text{COOH}$  y  $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , y sustituido además en la posición 4 con tetrazol-5-ilo,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$  o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$  sustituido con  $-\text{COOH}$ , en la posición 5, con amino,  $-\text{COOH}$  o  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ , o, en la posición 6, con  $-\text{COOH}$ ;
- i)  $R^1$  es 2-ciano-3-fluoro-4-hidroxi-5-fluorofenilo;
- 20 j)  $R^1$  es 2-ciano-4-carboxifenilo;
- k)  $R^1$  es 2-etoxi-4-carboxifenilo;
- 25 l)  $R^2$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;
- m)  $R^2$  es isopropilo;
- n) El compuesto de la Fórmula I es un ácido libre;
- 30 o) El compuesto de la Fórmula I es una sal;
- p) El compuesto de la Fórmula I es un hidrato;
- 35 q) El compuesto de la Fórmula I es un anhídrido;
- r) El compuesto de la Fórmula I es una sal de hemipiperacina;
- s) El compuesto de la Fórmula I es una sal de dietilamina;
- 40 t) El compuesto de la Fórmula I es una sal de tert-butilamina.

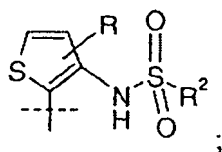
45 Las realizaciones preferidas de la invención incluyen todas las combinaciones de los párrafos a) - t). Compuestos especialmente preferidos de la Fórmula I son aquellos en los que A es



55

R es hidrógeno;  $R^1$  es como se describe en el párrafo h); y  $R^2$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ . También se prefiere que A sea

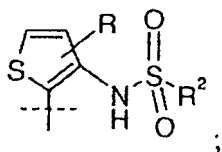
60



## ES 2 314 932 T3

R es hidrógeno; R<sup>1</sup> es como se describe en el párrafo h); y R<sup>2</sup> es isopropilo. Se prefiere en particular que A sea

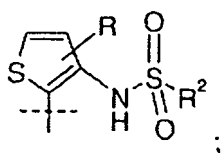
5



15

R es hidrógeno; R<sup>1</sup> es fenilo sustituido en la posición 2 con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciano y en la posición 4 con -COOH; y R<sup>2</sup> es isopropilo. Se prefiere sobremanera que A sea

20



30

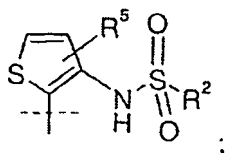
R es hidrógeno; R<sup>1</sup> es 2-ciano-4-carboxifenilo o 2-etoxi-4-carboxifenilo; y R<sup>2</sup> es isopropilo.

Aunque todos los intermedios de la Fórmula II son útiles para preparar compuestos de la presente invención, se prefieren ciertas clases:

35

u) A es

40



50

v) R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

w) R<sup>2</sup> es isopropilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

55

x) R<sup>5</sup> es hidrógeno;

y) R<sup>6</sup> está en la posición 2 del anillo de fenilo al que está ligado;

60

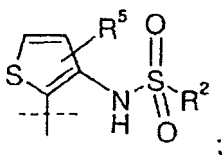
z) R<sup>6</sup> está en la posición 2 del anillo de fenilo al que está ligado y está seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, ciano y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

aa) R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

65

Los compuestos especialmente preferidos de la Fórmula II son aquellos en la que A es

70

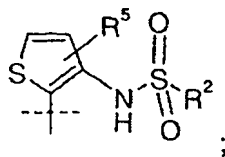


80

## ES 2 314 932 T3

$R^5$  es hidrógeno;  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_4$ ;  $R^6$  está en la posición 2 del fenilo al que está ligado y se selecciona del grupo constituido por ciano y alcoxi  $C_1-C_4$ ;  $R^7$  está en la posición 4 del anillo de fenilo al que está ligado y es  $-COOR^9$ , y  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_4$ . También se prefiere que A sea

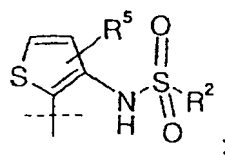
5



10

$R^5$  es hidrógeno;  $R^2$  es isopropilo;  $R^6$  está en la posición 2 del fenilo al que está ligado y se selecciona del grupo constituido por ciano y alcoxi  $C_1-C_4$ ;  $R^7$  está en la posición 4 del anillo de fenilo al que está ligado y es  $-COOR^9$ , y  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_4$ . Se prefiere sobremanera que A sea

15



20

$R^5$  es hidrógeno;  $R^2$  es isopropilo;  $R^6$  está en la posición 2 del fenilo al que está ligado y se selecciona del grupo constituido por ciano, metoxi y etoxi;  $R^7$  está en la posición 4 del anillo de fenilo al que está ligado y es  $-COOR^9$ , y  $R^9$  es metilo o etilo.

25

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser preparados por una persona con un conocimiento normal de la técnica siguiendo técnicas y procedimientos reconocidos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse como se expone en los esquemas, procedimientos y ejemplos presentados más abajo. Los reactivos y materiales iniciales son fácilmente disponibles para una persona con un conocimiento normal de la técnica. Todos los sustituyentes, a no ser que se especifique lo contrario, son como se ha definido anteriormente.

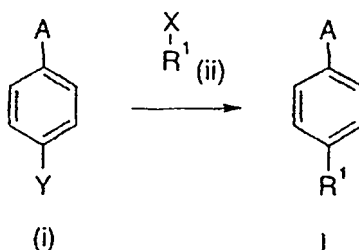
30

Los compuestos de la Fórmula I, en la que A y  $R^1$  son como se ha definido anteriormente, pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema, en el que (i) es un ácido aril borónico, aril trimetilestanilo, o éster aril borónico, y X es bromo, yodo, cloro o trifluorometano-sulfoxi.

35

Esquema I

40



45

50

El compuesto de estructura (ii) está acoplado a un ácido fenil borónico adecuado, a un éster fenil borónico adecuado o a un fenil trimetilestanano (i) adecuado, bajo condiciones de reacción de acoplamiento de tipo Suzuki o de tipo Stille, perfectamente conocidas para una persona con un conocimiento normal de la técnica para proporcionar el compuesto de la Fórmula I. Para ejemplos de técnicas generales de acoplamiento cruzado y para procedimientos para preparar materiales iniciales y reactivos, véanse Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147-168 (1999), y Miyaura y Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457-2483 (1995).

55

De forma más específica, la estructura compuesta (ii) se combina con aproximadamente de 1,0 a 1,5 equivalentes del ácido o éster fenil borónico (i) adecuado en un disolvente orgánico adecuado o en una mezcla adecuada de disolventes. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen el 1,4-dioxano, el dimetoxietano (DME), el DMF, el benceno, el tolueno, la acetona, el etanol (EtOH) y similares. Ejemplos de mezclas adecuadas de disolventes incluyen el DME/EtOH, THF:agua y similares. Se añade a la mezcla removiendo un catalizador adecuado, como el tetrakis (trifenilfosfina) paladio, el diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II),  $Pd(PCy_3)_2Cl_2$ , o [1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloro paladio (II) o negro de paladio y una base adecuada, por ejemplo carbonato sódico.

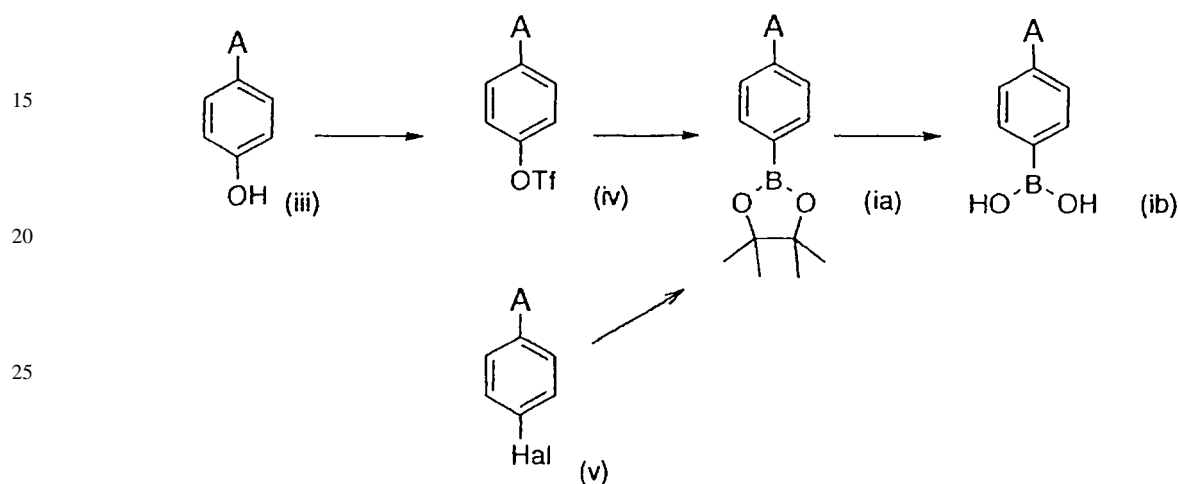
60

65

Alternativamente, el experto en la técnica se da cuenta de que los compuestos de la Fórmula (I) pueden también prepararse acoplando un arilo haluro adecuado con un ácido arilo borónico adecuado, un éster arilo borónico adecuado o un compuesto aril trimetilestanilo adecuado bajo condiciones de reacción de acoplamiento de tipo Suzuki o de tipo Stille, perfectamente conocidas a una persona de conocimientos normales de la técnica, para proporcionar el compuesto de la Fórmula (I).

Los ácidos y ésteres borónicos requeridos pueden ser preparados como se ilustra en el siguiente esquema, en la que A es como se ha definido anteriormente, y en el que Hal es un compuesto de bromo o yodo.

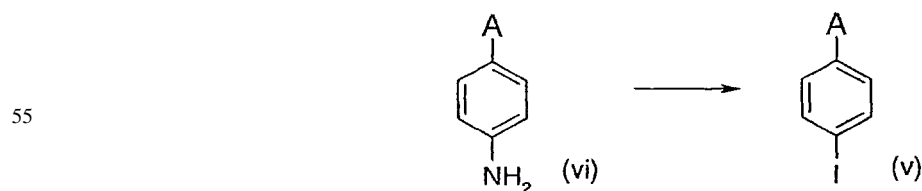
Esquema II



Un fenol adecuadamente sustituido (iii) se hace reaccionar con un reactivo de triflado, como el anhídrido triflico o la N-feniltrifluorometanosulfonamida, en presencia de base, por ejemplo DMAP o de hidróxido sódico en un disolvente adecuado, como el cloruro de metileno o el tetrahidrofurano, para producir el triflato (iv). El triflato resultante se disuelve en un disolvente adecuado, como el acetonitrilo o el dimetilsulfóxido, y hecho reaccionar en presencia de una base como la trietilamina o el acetato potásico, un catalizador como el complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno] dicloro paladio (II), y un borano como el bis(pinacolato)boro para formar el requerido éster borónico (ia). Alternativamente, si resulta necesario o se desea, pueden emplearse PdCl<sub>2</sub> (dppf) y el acetato potásico básico en dimetilformamida. El éster ácido borónico puede también prepararse haciendo reaccionar el haluro de fenilo (v) en un disolvente apropiado, como el acetonitrilo o el dimetilsulfóxido y, se añade una base como la trietilamina o el acetato potásico. Se añaden un catalizador como el complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno] dicloro paladio (II), y un borano como el bis(pinacolato)boro. El experto en la técnica se da cuenta de que el resultante éster de borato puede hidrolizarse bajo condiciones perfectamente conocidas en la técnica, con un ácido como el ácido hidrociorhídrico o un disolvente adecuado como la acetona y en presencia de un agente oxidante como el periodato sódico y una solución de acetato amónico para proporcionar el ácido borónico (ib).

Los requeridos haluros de fenilo (v) pueden prepararse como se muestra en el Esquema III, en el que A es como se define previamente

Esquema III



Se hace reaccionar la anilina (vi) con un reactivo oxidante adecuado, como el nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado, como el acetonitrilo, en presencia de una fuente de haluro, como el diyodometano, para proporcionar compuestos de la fórmula (v).

Ciertos compuestos de la Fórmula I pueden servir de intermedios para compuestos adicionales de la Fórmula I mediante reacciones y transformaciones del grupo funcional con las que están familiarizados los expertos en la técnica. Véase Larock, R., "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishing, Inc., Nueva York, 1989. Por ejemplo, se hace reaccionar un grupo amino con un cloruro de sulfonilo adecuado en presencia de piridina o de una base acuosa, como la trietilamina, bajo condiciones perfectamente conocidas en la técnica, para proporcionar la correspondiente

## ES 2 314 932 T3

sulfonamida. Además, los sustituyentes nítricos se convierten fácilmente en aminas haciendo reaccionar el compuesto de nitrógeno con un agente reductor adecuado, como el cloruro de estaño, en un disolvente apropiado, por ejemplo el etanol. Además, los ésteres carboxílicos de la Fórmula II se convierten en ácidos carboxílicos de la Fórmula I bajo condiciones perfectamente conocidas para el experto en la técnica, por ejemplo tratando un éster de la Fórmula II en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes como THF, metanol, etanol y similares con agua y un ligero exceso de una base adecuada, como el hidróxido de litio, el hidróxido sódico, el hidróxido de potasio y similares. El ácido carboxílico resultante pueden entonces convertirse en la amida primaria bajo condiciones bien conocidas. Por ejemplo, el compuesto de ácido carboxílico de la Fórmula I se disuelve en un disolvente adecuado, como el cloruro de metileno o el THF y se trata con cloruro de oxalilo, seguido opcionalmente por la adición de una cantidad catalítica de DMF removiendo. La mezcla de la reacción se revuelve y concentra, y luego se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, como el cloruro de metileno o el THF y se trata con un ligero exceso de una solución de hidróxido amónico o de amoniaco/metanol o amoniaco/dioxanos mientras se revuelve. Los compuestos primarios de amidas de la Fórmula I pueden convertirse a compuestos de tetrazolilo de la Fórmula I bajo condiciones estándar. Por ejemplo, se hace reaccionar el compuesto amídico primario de la Fórmula I con tetracloruro de silicio y con azida de sodio en presencia de un disolvente orgánico adecuado, como el acetonitrilo. Alternativamente, los compuestos de tetrazolilo de la Fórmula I se forman haciendo reaccionar un compuesto ciano de la Fórmula I con un azida de sodio y trietilamina en un disolvente orgánico adecuado.

Los ejemplos expuestos en este documento representan síntesis típicas de los compuestos de la presente invención. Los reactivos y los materiales iniciales son fácilmente disponibles para una persona con un conocimiento normal de la técnica. La nomenclatura para los ejemplos presentados aquí sigue el elemento complementario AutoNom 2000 para MDL® ISIS/Desktop. Tal como se usan aquí, los términos enumerados en la tabla siguiente tienen los significados correspondientes que se indican:

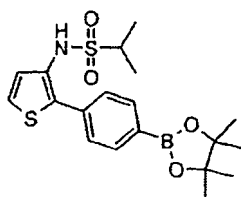
25

TÉRMINO	SIGNIFICADO
MS(ES)	espectrometría de masas con chorro de electrones
<sup>1</sup> NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones
J/g	julios por gramo
TLC	cromatografía de capa fina
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
R <sub>f</sub>	factor de retención
R <sub>t</sub>	tiempo de retención
AcOH	ácido acético
temperatura ambiente	temperatura ambiente
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de metilo
LDA	diisopropilamida de litio
EtOAc	acetato de etilo
THF	tetrahidrofurano
iPrOAc	acetato de isopropilo

65

TÉRMINO	SIGNIFICADO
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Et <sub>3</sub> N	triethylamina
(Boc) <sub>2</sub> O	di-tert-butyl dicarbonato
MeOH	metanol
Triflato	grupo funcional -SO <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>
(dppf)	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
SM	material inicial
SCX	cartucho de intercambio catiónico fuerte
Pd(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorobis(triclohexilfosfino) paladio (II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0)
EDCI	1-etil-3-[3-(dimetilamino)propilo]-carbodiimida HCl

## Preparado 1

*Propano-2-ácido sulfónico[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo]-amida*

De forma análoga al método de Barker, J. M.; *et al.*, *Synthetic Communications*, 25(23), 3729-3734 (1995), refluir (120°C) metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato (42,8 g, 0,27 mol) con una solución acuosa de 2M de hidróxido sódico (270 mL) durante 30 min. Enfriar la mezcla de la reacción a 0°C y acidificar hasta un pH de 5,0 (rojo Congo) con ácido hidroclorehídrico concentrado. Filtrar el precipitado espeso. Secar lo sólido y disolver en acetona (300 mL) y secar la solución resultante (MgSO<sub>4</sub>), filtrar y evaporar a 20°C. Tratar el aceite espeso resultante instantáneamente con dihidrato de ácido oxálico (26,7 g) en 2-propanol (100 mL) a 38°C durante 45 min. Dejar que la mezcla alcance temperatura ambiente y diluir con éter dietílico (40 mL). Filtrar lo sólido y lavar con éter dietílico. El sólido blanco resultante (33,1 g) se vuelve lila pálido al exponerlo a la luz y al aire. Disolver la sal resultante (33,1 g) en agua (400 mL) y basificar con hidróxido amónico concentrado. Extraer la mezcla con cloruro de metileno (3 x 200 mL) y combinar el extracto y secar (MgSO<sub>4</sub>), filtrar y evaporar para producir un aceite marrón (15 g, 56%). Disolver este material (15 g, 0,15 mol) en cloruro de metileno (300 mL) y añadir Et<sub>3</sub>N (42,2 mL, 0,3 mol) a 0°C. Añadir una solución de (Boc)<sub>2</sub>O (39,3 g, 0,18 mol) en cloruro de metileno (100 mL) gota a gota a 0°C y remover la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Monitorizar con TLC (Hexano/EtOAc 9: 1) para comprobar la total desaparición del material inicial. Apagar la reacción añadiendo agua (200 mL). Extraer la mezcla con cloruro de metileno (2 x 200 mL) y combinar los extractos, secar (MgSO<sub>4</sub>), filtrar y evaporar. Purificar el crudo mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc 9:1) para obtener 20,1 g (67%) de (tert-butoxi)-N-(3-tiofenil)carboxamida como un sólido blanco.

De manera análoga a Campaigne, E. y Monroe, P. A. *J.A.C.S.*, 76, 2447-2450 (1954), a una solución en ebullición de (tert-butoxi)-N-(3-tiofenil)carboxamida (21,0 g, 0,1 mol) en cloruro de metileno (400 mL) añadirle N-yodosucinimida (23,7 g, 0,1 mol) en porciones pequeñas. Poner el baño de calentamiento a 65°C durante 20 min. Llevar la reacción hasta la temperatura ambiente, evaporar el disolvente y purificar el crudo mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc 9:1) para obtener 30,0 g (88%) de (tert-butoxi)-N-(2-yodo(3-tiofenil))carboxamida como un sólido blanco.

Calentar (tert-butoxi)-N-(2-yodo(3-tiofenil))carboxamida (16,88 g, 0,52 mol), ácido 4-bromofenilborónico (15,65 g, 0,78 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,01 g, 1,04 mol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,79 g, 0,052 mol) en 375 ml de una mezcla anhidra y desoxigenada al 2:1 de DME/EtOH hasta 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Evaporar los disolventes orgánicos antes de añadir agua (200 mL). Extraer la mezcla con cloruro de metileno (3 x 150 mL) y combinar las fases orgáni-

## ES 2 314 932 T3

cas, secar ( $\text{MgSO}_4$  anh), filtrar y concentrar para producir una mezcla cruda como sólido amarillento. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc 49:1) produce 10,8 g (60%) de (tert-butoxi)-N-[2-(4-bromofenilo)(3-tiofenilo)]carboxamida como un sólido amarillo pálido.

5 Tratar gota a gota una solución de (tert-butoxi)-N-[2-(4-bromofenilo)(3-tiofenilo)]carboxamida (10,8 g, 0,3 mol) en EtOAc (75 mL) a  $0^\circ\text{C}$  con 244 mL (8 mL/mmol) de HCl de 1N recién preparado en EtOAc y remover la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Disolver el precipitado blanco con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) y neutralizar con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Extraer la mezcla con EtOAc (3 x 100 mL) y combinar el concentrado orgánico seco para dar un sólido ligeramente coloreado. La purificación del material crudo mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/AcOEt 49:1, luego 9:1) proporciona 5,7 g (74%) de 2-(4-bromo-fenilo)-tiofeno-3-ilo amina como un sólido amarillo pálido.

15 Añadir lentamente a una solución de 2-(4-bromo-fenilo)-tiofeno-3-ilo amina (0,6 g, 2,36 mmol) en diclorometano seco (10 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , DBU 1,41 mL (9,45 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,53 mL, 4,72 mmol) (Temp. siempre  $<0^\circ\text{C}$ ). Retirar el baño helado y remover la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Añadir  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en solución acuosa saturada (10 mL) y extrae la solución con EtOAc (2 x 10 mL). Secar la capas orgánicas combinadas y concentrar al vacío. Purificar el residuo crudo mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc 4:1) para dar 0,8 g (94%) de ácido propano-2-sulfónico [2-(4-bromo-fenilo)-tiofeno-3-ilo]-amida.

20 Desoxigenar purgando con nitrógeno una mezcla de ácido propano-2-sulfónico [2-(4-bromo-fenilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (1,34 g, 3,72 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,04 g, 4,09 mmol), KOAc (1,21 g, 12,3 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,3 g, 0,37 mmol) en DMF seca (20 mL) y calentar la mezcla a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. Añadir agua (20 mL) y extraer la reacción con éter dietílico (3 x 20 mL). Lavar los compuestos orgánicos combinados con agua y secar y concentrar para dar un sólido crudo oscuro. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/AcOEt 7:1) da 0,65 g (43%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

### Preparado 2

30 *Ácido propano-2-sulfónico (4'-(ácido borónico)-bifenilo-2-ilo)-amida*

Añadir ácido 4-bromofenilo borónico (5,0 g, 24,82 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,717 g, 0,620 mmol) y 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 mL) a una solución de 2-yodoanilina (4,5 g, 20,69 mmol) in tolueno (2 mL):etanol (20 mL), desoxigenar y calentar a  $80^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno. Después de 4 h, añadir agua y extraer con EtOAc. Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo mediante cromatografía de destello (gel de sílice-EtOAc/hexano 1:12), para proporcionar 4'-bromo-bifenilo-2-ilamina (3,53 g, 69%). MS (m/e): 248 (M+1); 249 (M+2).

40 Añadir gota a gota, una tras otra, DBU (8,76 mL, 56,92 mmol) a una solución de 4'-bromobifenilo-2-ilamina (3,53 g, 14,23 mmol) en diclorometano (50 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , seguido por el añadido gota a gota de cloruro de isopropilsulfonilo (3,29 mL, 28,46 mmol) y remover la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Retirar el disolvente bajo presión reducida y purificar el residuo con sílice y eluir con EtOAc:hexano 1:4 a EtOAc para proporcionar el compuesto del título (4,93 g, 98%). MS (m/e): 355 (M+1); 353 (M-1).

45 Calentar a  $80^\circ\text{C}$  una mezcla de ácido propano-2-sulfónico (4'-bromo-bifenilo-2-ilo)-amida (4,0 g, 11,22 mmol), bis (pinacolato)diboro (3,22 g, 12,34 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,276 g, 0,337 mmol) y acetato potásico (3,32 g, 33,87 mmol) en dimetilsulfóxido seco (25 mL). Después de 16 h, añadir agua y extraer con EtOAc. Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato sódico y evaporar bajo presión reducida. Disolver el residuo en diclorometano y lavar con una solución de HCl 0,1N. Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía de destello (gel de sílice-EtOAc/hexano 1:3) para proporcionar ácido propano-2-sulfónico [4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-bifenilo-2-ilo]-amida (4,07 g, 90%). MS (m/e): 424 (M+23); 400 (M-1).

55 Añadir periodato sódico (1,12 g, 5,25 mmol) seguido por una solución de 1 N acetato amónico (8 mL) a una suspensión de ácido propano-2-sulfónico [4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-bifenilo-2-ilo]-amida (0,7 g, 1,75 mmol) en acetona (16 mL)/agua (0,8 mL). Remover la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 h. Filtrar el precipitado y evaporar la capa orgánica. Extraer la capa acuosa con diclorometano. Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato sódico y evaporar el disolvente bajo presión reducida. Añadir hexanos y éter de tert-butilmetilo al residuo hasta que se forme un sólido, y filtrar el sólido para proporcionar el compuesto del título (0,37 g, 67%). MS(m/e): 337 (M+18); 318 (M-1).

### Preparado 3

65 *Ácido propano-2-sulfónico {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-piridina-3-ilo}-amida*

Tomar 4-hidroxi-3-nitro-piridina (6,18 g, 44,2 mmol) in oxicluro de fósforo (16 mL) y calentar a  $45^\circ\text{C}$ . Una vez que haya alcanzado  $45^\circ\text{C}$ , añadir pentacloruro de fósforo (8,04 g, 38,6 mmol) en una sola porción. Remover enérgicamente la pasta amarilla resultante y calentar bajo reflujo (baño de aceite a  $125^\circ\text{C}$ ) en atmósfera inerte. Después

## ES 2 314 932 T3

de 3 h a 125°C, la pasta amarilla se convierte en una solución amarilla clara. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, concentrar hasta formar un aceite, enfriar a 0°C en un baño de hielo y tratar con 10 ml de agua y 20 ml de diclorometano mientras se remueve enérgicamente. Basificar la capa acuosa con una solución de bicarbonato sódico saturado y extraer con diclorometano (x3). Secar las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para dar 6,98 g de 4-cloro-3-nitro-piridina, que cristaliza cuando se deja reposar (99% de rendimiento).

Se ponen 4-cloro-3-nitro-piridina (6,9 g, 43,5 mmol), ácido 4-bromofenilo borónico (8,05 g, 40,1 mmol), carbonato potásico (11,1 g, 80,3 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (2,31 g, 2,0 mmol) en DME (200 ml) y se calientan bajo reflujo (100°C) durante la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra con un tamiz de Celite®, que se lava con EtOAc. Lo filtrado se concentra para dar un aceite crudo marrón. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce 4-(4-bromo-fenilo)-3-nitro-piridina (8,52 g) como un aceite amarillo (76% de rendimiento).

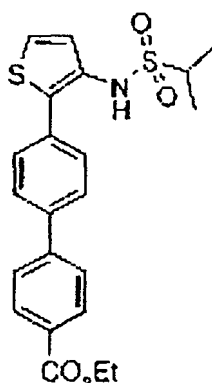
Remover 4-(4-bromo-fenilo)-3-nitro-piridina (8,52 g, 30,5 mmol) en ácido acético glacial (150 ml) y añadir polvo de hierro que pase por el tamiz 325 (8,40 g, 150,4 mmol). Calentar la mezcla a 80°C durante 40 min, momento en el que la mezcla se vuelve gris. Filtrar la mezcla por Celite® y lavar lo sólido con EtOAc. Lavar la capa orgánica con agua. Basificar la capa acuosa hasta un pH 8 con una solución de NaOH y extraer con EtOAc (x2). Lavar las capas orgánicas combinadas con agua, cloruro sódico en solución acuosa saturada, secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para obtener 7,25 g de un aceite crudo marrón. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce 4-(4-bromo-fenilo)-piridina-3-ilamina (4,64 g) como un sólido blanco (61% de rendimiento).

Tomar 4-(4-bromo-fenilo)-piridina-3-ilamina (4,6 g, 18,5 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml). Añadir DBU (11 ml, 73,5 mmol) y remover la solución a 0°C durante 3 min en atmósfera inerte. Añadir cloruro de isopropilsulfonilo gota a gota a lo largo de 10 min. Dejar que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente y calentar bajo reflujo (40°C) durante la noche. Apagar la mezcla añadiendo una solución de cloruro amónico saturada. Extraer la capa acuosa con diclorometano (x2). Lavar las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa de cloruro sódico saturada, secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para producir 9,1 g de un residuo crudo marrón. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) seguida de purificación inversa produce el compuesto deseado del ácido propano-2-sulfónico [4-(4-bromo-fenilo)-piridina-3-ilo]-amida (2,68 g) como un sólido blanco (41% de rendimiento).

Tomar ácido propano-2-sulfónico [4-(4-bromo-fenilo)-piridina-3-ilo]-amida (2,07 g, 5,8 mmol), bis(pinacolato) diboro (2,01 g, 7,9 mmol), acetato potásico (2,3 g, 23,4 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio (II) con diclorometano (1:1) (0,277 g, 0,339 mmol) en DMF anhidro (12 ml) y calentar hasta 80°C en atmósfera inerte durante la noche. Añadir agua (4 ml) y filtrar mezcla de la reacción mediante un tamiz pequeño de sílice. Lavar el tamiz de sílice con EtOAc. Lavar lo filtrado orgánico con HCl 0,05N, agua (x4), secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para dar 3,8 g de un residuo crudo oscuro. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce el compuesto del título (1,85 g) como un sólido beige (79% de rendimiento).

### Preparado 4

#### Éster etílico de ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino-tiofeno-2-ilo)-bifenilo-4-carboxílico



Calentar en un tubo sellado, con remoción, ácido propano-2-sulfónico{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida (0,5 mmol), éster etílico de ácido 4-yodo-benzóico (0,75 mmol), solución acuosa 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 mL) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 mmol) en 4,0 ml de un DME anhidro hasta 100°C durante 24 h. Evaporar el disolvente orgánico, antes de añadir agua (10 mL). Extraer la mezcla con diclorometano (3 x 20 mL) y secar las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentrar para producir una mezcla cruda. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce el compuesto del título.

## ES 2 314 932 T3

### Preparado 5

#### *5-(4-bromo-bencilo)-2H-tetrazol*

5        Remover una mezcla de  $\text{SiCl}_4$  (1,7 g, 10 mmol, 2eq.) y  $\text{NaN}_3$  (1,95 g, 30 mmol, 6 eq.) en 50 mL de acetonitrilo durante 2 horas. Añadir 1,07 g de 2-(4-bromofenilo) acetamida (5 mmol, 1 eq.) y calentar hasta 85°C durante 5 horas. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar lo sólido. Lavar lo sólido con EtOAc. Lavar la capa de éster con agua, una solución acuosa de cloruro sódico saturada, secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y evaporar el disolvente para producir 900 mg del compuesto del título (80%). MS (m/e): 237,0.

10

### Preparado 6

#### *3-(4-bromo-fenilo)-N-metilo-propionamida*

15

      Añadir cloruro de oxalilo (1,75 mL, 2,54 g, 4 eq.) a una solución de ácido 3-(4-bromo-fenilo)-propiónico en cloruro de metileno (100 mL), que contenga 0,1 mL de DMF a 0°C y dejar que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente y remover 1 hora. Evaporar el disolvente y disolverlo en 10 mL de THF. Añadir la mitad de la solución de THF a 20 mL de metilamina (2M) y remover otra hora. Añadir agua a la solución para disolver lo sólido y lavar la capa orgánica con 2N HCl, agua y una solución acuosa de cloruro sódico saturada y secarlo sobre  $\text{MgSO}_4$ . Evaporar el disolvente para dar del compuesto del título 500 mg, 41%. MS 246,0.

20

### Preparado 7

25

#### *Éster de ácido trifluoro-metanosulfónico 4-[1,2,4] triazol-1-ilo-fenilo*

      Añadir piridina (0,74 g, 9,3 mmol, 3eq.) a una solución de 4-[1,2,4]triazol-1-ilo-fenol (500 mg, 3,1 mmol, 1 eq.) a -78°C y remover durante 15 minutos. Añadir lentamente anhídrido tríflico (1,05 g, 3,7 mmol, 1,2 eq.). Dejar que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente y remover 3 horas. Echar la mezcla en 20 mL de 1N HCl (frío). Lavar la capa orgánica con agua (2x10 mL), bicarbonato sódico saturado y una solución acuosa de cloruro sódico saturada. Secar y evaporar para dar 860 mg (95%) del compuesto del título. MS. 294,0.

30

### Preparado 8

35

#### *Éster de metilo de ácido 4-metilsulfanilo-2-trifluorometanosulfonilo-benzóico*

40        Combinar éster de metilo de ácido 2-hidroxi-4-metilsulfanilo-benzóico (5,072 g, 25,58 mmol), piridina, y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0°C y remover. Añadir anhídrido tríflico (5,1 ml, 30,31 mmol) gota a gota durante varios minutos. Después de 4 horas diluir la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y lavar con 1N HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , y secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar bajo presión reducida para producir éster de metilo de ácido 4-metilsulfanilo-2-trifluorometanosulfonilo-benzóico (7,775 g, 92%). MS (m/e): 330,8(M+1).

45

### Preparado 9

#### *Ácido de propano-2-sulfónico (4'-bromo-bifenilo-2-ilo)-amida*

50

      Combinar ácido 4-bromofenilborónico (6,064 g, 30,195 mmol), 2-yodofeniloamina (5,532 g, 25,257 mmol), tolueno, 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (13 ml, 26 mmol), y tetrakis(trifenilo-fosfino)paladio(0) (0,849 g) y calentar a 80°C. Después de 4 horas enfriar a temperatura ambiente y remover durante 16 horas. Diluir la reacción con EtOAc y retroextraer la capa acuosa con EtOAc. Combinar las capas orgánicas y lavar con  $\text{H}_2\text{O}$ , y secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar, y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía de destello (gel de sílice), eluyendo primero con hexano y aumentando hasta el 10% EtOAc/hexano para producir 4'-bromo-bifenilo-2-ilamina (4,008 g, 64%). LCMS 247.

55

      Añadir 4'-bromo-bifenilo-2-ilamina (1,038 g, 4,183 mmol) a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y enfriar a 0°C. Añadir primero DBU (2,6 ml, 17,038 mmol), luego cloruro de isopropilsulfonilo (0,95 ml, 8,206 mmol) gota a gota en un matraz y calentar el matraz a temperatura ambiente. Después de 18 horas, monitorizar la reacción. Si sigue habiendo materiales iniciales, añadir DBU (1 ml), luego cloruro de isopropilsulfonilo (0,4 ml) y entonces remover 2 horas adicionales. Purificar el producto resultante mediante cromatografía de destello (gel de sílice-25% EtOAc/hexano) para proporcionar ácido propano-2-sulfónico (4'-bromo-bifenilo-2-ilo)-amida (1,116 g, 75%). MS(m/e): 351,9(M-1).

65

## ES 2 314 932 T3

### Preparado 10

#### *Éster tert-butilico de ácido 5-(4-bromo-fenilo)-pirazol-1-carboxílico*

5        Remover una mezcla de 5-(4-bromo-fenilo)-pirazol (577 mg, 2,6 mmol, 1 eq.), di-tert-butilo-dicarbonato (737 mg, 3,38 mmol), y dimetilaminopiridina (32 mg, 0,25 mmol) en 16 mL de acetonitrilo durante la noche. Añadir 200 mL de éter dietílico y 50 mL de agua. Lavar la capa orgánica con agua, una solución acuosa de cloruro sódico saturada, y evaporar el disolvente para producir del compuesto del título 800 mg, 95%.

10

### Preparado 11

#### *(4-bromo-phenoxy)-acetonitrilo*

15        Mezclar 4-bromofenol (1,4 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (2 ml), añadir K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mmol) y bromoacetonitrilo (1,5 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Calentar la mezcla a 80°C durante 16 h. Analizar la relación LC/MS para el producto final. Evaporar el disolvente y añadir agua. Extraer el producto con DCM (3x) y combinar y evaporar las fases orgánicas para producir el compuesto del título.

20

### Preparado 12

#### *2-bromo-5-(cianometil-amino)-benzonitrilo*

25        Mezclar 5-amino-2-bromobenzonitrilo (0,76 mmol) en THF anhidro (3 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,92 mmol), y bromoacetonitrilo (1,0 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Calentar la mezcla a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. Enfriar en baño de hielo, filtrar el precipitado y evaporar lo filtrado hasta que se seque para producir un residuo crudo. Purificar mediante cromatografía de destello (gel de sílice-CHCl<sub>3</sub>/etanol/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,1) para producir el compuesto del título.

30

### Preparado 13

#### *Éster metílico de ácido 4-bromo-3-(propano-2-sulfonilamino)-benzoico*

35        Añadir Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8,5 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 4-bromo-3-nitro-benzóico (1,2 mmol) en EtOH (40 mL). Calentar la reacción a 70°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante la noche. Añadir una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 11-12) y extraer con EtOAc (2x50 mL). Secar sobre NaSO<sub>4</sub>, filtrar y evaporar hasta que se seque para proporcionar éster metílico de ácido 4-bromo-3-amino-benzóico.

40

45        Añadir DBU gota a gota (0,5 mmol) a una suspensión de la amina preparada previamente (0,1 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C, seguido por el añadido gota a gota de cloruro de isopropilsulfonilo (0,2 mmol) y remover la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Retirar el disolvente bajo presión reducida. Purificar mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc). Concentrar las fracciones deseadas para proporcionar el compuesto del título.

45

### Preparado 14

#### *Éster metílico de ácido 4-bromo-3-(metanosulfonilamino)-benzoico*

50        Añadir Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,12 mmol) a una suspensión de éster metílico de ácido 4-bromo-3-amino-benzóico (0,1 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,1 mmol) en diclorometano a 0°C. Remover 4 h a temperatura ambiente. Añadir una solución saturada de NaCl (15 mL), y extraer con diclorometano (2x50 mL). Secar sobre NaSO<sub>4</sub>, filtrar y evaporar hasta que se seque. Purificar el residuo utilizando cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

55

### Preparado 15

60

#### *Éster metílico de ácido 4'-yodo-5-trifluorometil-bifenilo-2-carboxílico*

65        Calentar una solución de éster metílico de ácido 5-trifluorometil-bifenilo-2-carboxílico (1,0 mmol), acetonitrilo y diyodometano (3,5 mmol) a 35°C con remoción bajo nitrógeno. Una vez que se alcancen los 35°C, añadir i-amilonitrilo (2,5 mmol) lentamente para evitar una exotermia importante. Calentar la reacción a 65-70°C durante 2 horas. Retirar el calor y concentrar la reacción *in vacuo*. Purificar mediante cromatografía radial eluyendo con EtOAc/diclorometano/hexanos para producir el producto final (52%). MS (m/e): 408,0 (M+1).

## ES 2 314 932 T3

### Preparado 16

#### *Éster metílico de ácido 3-cloro-4-trifluorometanosulfonilo-benzóico*

5 Añadir gota a gota anhídrido tríflico (6,7 ml, 39,8 mmol) a una solución de metilo 3-cloro-4-hidroxibenzoato (5,42 g, 29,0 mmol), DMAP (490 mg, 4,0 mmol) y trietilamina (5,6 ml, 40,1 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml). Remover la mezcla a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Apagar la mezcla mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Separar la capa orgánica y extraer la capa acuosa con diclorometano (x3). Lavar las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para producir un aceite crudo marrón. Poner este aceite crudo en hexano y lavar la capa orgánica con agua (x3), secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para producir el compuesto del título.

### 15 Preparado 17

#### *Éster etílico de ácido 4-etoxi-3-yodo-benzóico*

20 A una solución de fenol en AcOH (200 mL) a 65°C, añadir una solución de ICl en AcOH (500 mL) gota a gota. Cuando se complete la adición, remover la mezcla a 65°C durante 6 horas. Después de enfriar, echar la mezcla en agua con hielo, filtrar y lavar con agua. Disolver el sólido obtenido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secar sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar *in vacuo*. Purificar el producto crudo mediante cromatografía de destello (gel de sílice -CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), para obtener 131,3 g de éster etílico de ácido 4-hidroxi-3-yodo-benzóico (74% de rendimiento).

25 Al éster resultante (3,10 g, 10,61 mmol) y carbonato potásico (2,87 g, 20,75 mmol) en 40 ml acetonitrilo, añadir yodoetano (1,3 ml, 16,25 mmol) a temperatura ambiente mientras se remueve enérgicamente. Calentar la suspensión blanca resultante bajo reflujo durante 1,5 h. Evaporar el acetonitrilo y sustituir con EtOAc. Lavar la capa orgánica primero con agua, luego con una solución acuosa de cloruro sódico saturada. Secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

### Preparado 18

#### *Éster etílico de ácido 3-hidroxi-4-yodo-benzóico*

35 Disolver ácido 3-hidroxi-4-yodobenzóico (2,02 g, 7,65 mmol) en etanol saturado con HCl gaseoso (50 ml). Calentar la solución bajo reflujo durante la noche. Evaporar el etanol para producir el compuesto del título (97% de rendimiento).

### Preparado 19

#### *5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxi-benceno*

45 Añadir yodometano (2,0 ml, 32,1 mmol) gota a gota a una suspensión de 4-bromo-2,6-difluorofenol (5,90 g, 28,2 mmol) y carbonato potásico (4,40 g, 31,8 mmol) en acetona (50 ml) a temperatura ambiente mientras se remueve enérgicamente. Calentar la mezcla bajo reflujo durante la noche. Evaporar la acetona y añadir diclorometano. Filtrar por medio de sílice eluyendo el producto con diclorometano/EtOAc. Concentrar para producir el compuesto del título.

### Preparado 20

#### *6-bromo-2,4-difluoro-3-metoxi-benzaldehído*

55 Añadir n-butilo litio 1,6N (22 ml, 35,2 mmol) a diisopropilamina (4,8 ml, 34,2 mmol) en THF anhidro (7 ml) a 0°C. Remover la solución amarilla resultante durante 30 min a 0°C. Añadir esta solución de LDA gota a gota mediante cánula a una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxibenceno (5,83 g, 26,17 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C durante 40 min. Remover la solución amarilla brillante resultante durante 50 min a -78°C. Añadir DMF anhidro (2,7 ml, 34,8 mmol) y remover la mezcla durante 1,5 h a -78°C. Apagar la mezcla con ácido sulfúrico diluido y extraer el producto con EtOAc (x3). Lavar las capas orgánicas combinadas con agua (x3), una solución acuosa de cloruro sódico saturada y secar sobre sulfato sódico anhidro. Filtrar y concentrar para producir el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce el compuesto del título.

## ES 2 314 932 T3

### Preparado 21

#### *6-bromo-2,4-difluoro-3-metoxi-benzonitrilo*

5 Añadir hidrocloreuro de hidroxilamina (608 mg, 8,8 mmol) a una solución de 6-bromo-2,4-difluoro-3-metoxi-benzaldehído (2,0 g, 7,96 mmol) en DMF anhidro (4 ml). Calentar la mezcla a 150°C durante 2 h. Añadir agua a la mezcla enfriada y extraer el producto con EtOAc (x2). Lavar las capas orgánicas combinadas con agua (x3), una solución acuosa de cloruro sódico saturada y secar sobre sulfato sódico anhidro. Filtrar y concentrar. Disolver el concentrado en THF anhidro y añadir 3 equivalentes del reactivo de Burgess ((metoxicarbonilsulfamilo)trietilamonio hidróxido, sal interna). Calentar la mezcla bajo reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Concentrar para producir un residuo crudo. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce el compuesto del título.

### 15 Preparado 22

#### *Éster metílico de ácido 3-bromo-4-ciano-benzóico*

20 Disolver éster metílico de ácido 4-bromo-3-nitro-benzóico (4,25 g, 16,3 mmol) en etanol (100 ml) y agua (30 ml). Añadir ditionita sódica (15 g, 75 mmol) en una sola porción y calentar la mezcla bajo reflujo durante 4 h. Evaporar el etanol y añadir agua. Basificar la capa acuosa con una solución de carbonato sódico al 10%. Extraer el producto con EtOAc (x2). Secar las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para producir éster metílico de ácido 3-amino-4-bromo-benzóico (51%).

25 Añadir cianuro de zinc (1,5 g, 12,77 mmol), tetrakis paladio (675 mg, 0,584 mmol), a éster metílico de ácido 3-amino-4-bromo-benzóico (1,328 g, 5,77 mmol) en DMF anhidro (3 ml). Purgar con nitrógeno durante pocos minutos y mantener en atmósfera de nitrógeno mientras se calienta a 120°C durante la noche. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y añadir agua. Extraer el producto con EtOAc (x2). Lavar las capas orgánicas combinadas con una solución 2N de hidróxido amónico (x2), agua (x2), una solución acuosa de cloruro sódico saturada y secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para producir el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce éster metílico de ácido 3-amino-4-ciano-benzóico (94%).

30 Añadir éster metílico de ácido 3-amino-4-ciano-benzóico (1,1 g, 6,24 mmol) a una solución en remoción de nitrito sódico (511 mg, 7,4 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (5 ml) y ácido acético glacial (5 ml) a 40°C. Después de 30 min a 40°C, echar la solución anaranjada resultante en una solución fría de bromuro de cobre (1,42 g, 9,89 mmol) en ácido hidrobromico al 48% (5 ml). Cuando se acabe la evolución del nitrógeno, calentar la mezcla a 90°C durante 30 min. Enfriar a temperatura ambiente y echar la mezcla sobre hielo triturado. Filtrar el sólido oscuro resultante y lavar con agua. Poner este sólido en cloroformo y filtrar el sólido inorgánico. Concentrar lo filtrado para producir un residuo crudo amarillo. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce el compuesto del título (56%).

### Preparado 23

#### *Éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo*

45 Añadir trietilamina (10,0 ml, 71,7 mmol) a 4-bromo-2,6-difluorofenol (9,92 g, 47,4 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) a 0°C mientras se remueve en atmósfera inerte. Añadir cloruro de pivaloilo (8 ml, 64,9 mmol) gota a gota durante 10 min. Dejar que la solución alcance la temperatura ambiente durante la noche. Añadir agua y extraer la capa acuosa con diclorometano (x2). Lavar las capas orgánicas combinadas con agua (x2), una solución acuosa de cloruro sódico saturada, secar sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar para producir 15,5 g de un aceite claro. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/éter dietílico) produce el compuesto del título (13,1 g) como un aceite claro (94% de rendimiento).

### 55 Preparado 24

#### *Éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico 4-bromo-2,6-difluoro-3-formilo-fenilo*

60 Añadir n-butilo litio 1,6N (23 ml, 36,8 mmol) a diisopropilamina (5,0 ml, 35,6 mmol) en THF anhidro (7 ml) a 0°C. Remover la solución amarilla resultante durante 30 min a 0°C. Añadir esta solución de LDA gota a gota mediante cánula a una solución de éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo (8,01 g, 27,33 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C durante 40 min. Remover la solución amarilla brillante resultante durante 1 h a -78°C. Añadir DMF anhidro (2,8 ml, 35,0 mmol) y remover la mezcla durante 1,5 h a -78°C. Apagar la mezcla con ácido sulfúrico diluido y extraer el producto con EtOAc (x3). Lavar las capas orgánicas combinadas con agua (x3), una solución acuosa de cloruro sódico saturada y secar sobre sulfato sódico anhidro. Filtrar y concentrar para producir el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce 8,35 g del compuesto del título (95% de rendimiento).

## ES 2 314 932 T3

### Preparado 25

#### *Éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico 4-bromo-3-ciano-2,6-difluoro-fenilo*

5 Añadir hidrocloreuro de hidroxilamina (2,33 g, 33,6 mmol) y yoduro sódico (2,09 g, 13,96 mmol) a una solución de éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico 4-bromo-2,6-difluoro-3-formilfenilo (8,34 g, 25,97 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Calentar la mezcla bajo reflujo (100°C) durante 3 h. La TLC (hexano:acetato etílico 4:1) muestra una conversión incompleta. Enfriar la mezcla a 60°C y añadir más hidrocloreuro de hidroxilamina (2,24 g, 33,0 mmol). Calentar la mezcla a 100°C durante 1,5 h.

10 Apagar la mezcla con una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 5% y remover durante 5 min hasta que haya desaparecido el color rojo-marrón. Extraer el producto con acetato etílico (x2). Lavar las capas orgánicas combinadas con agua (x3), una solución acuosa de cloruro sódico saturada y secar sobre sulfato sódico anhidro. Filtrar y concentrar. Disolver lo concentrado en THF anhidro y añadir 1,7 equivalentes del reactivo de Burgess ((metoxicarbonilsulfamoilo)trietilammonio hidróxido, sal interna) (10,0 g, 41,96 mmol). Calentar la mezcla bajo reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Concentrar para producir un residuo crudo. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce 5,87 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (75% de rendimiento).

### 20 Preparado 26

#### *Ácido propano-2-sulfónico [2-(4-bromo-fenilo)-2H-pirazol-3-ilo]-amida*

25 Añadir DBU (5,14 mL, 33,69 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 5-amino-1-(4-bromo-fenilo)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,612 g, 8,42 mmol) en diclorometano (25 mL) a 0°C. Remover durante 15 min. a 0°C y después añadir cloruro de isopropilsulfonilo (1,94 mL, 16,84 mmol). Sumergir la mezcla en un baño de aceite precalentado (50°C). Después de remover durante 5 min., añadir cloruro de isopropilsulfonilo (0,97 mL, 8,42 mmol) adicional. Remover durante la noche a 50°C. Añadir 1,0M HCl (acuoso) hasta un pH de 5, lavar con agua (2x50 mL), secar sobre sulfato sódico, filtrar, y concentrar. Adsorber el compuesto sobre gel de sílice, y someter a cromatografía de columna de destello de gel de sílice (15-30% EtOAc/n-hexano) para producir éster etílico de ácido 1-(4-bromofenilo) 5-(propano-2-sulfonilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,55 g, 73%).

30 Disolver éster etílico de ácido 1-(4-bromo-fenilo)5-(propano-2-sulfonilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,549 g, 6,12 mmol) en etanol (10 mL) (desnaturalizado con metanol) y después añadir una solución acuosa de hidróxido sódico (12,5 mL, 2,0M). Sumergir la mezcla resultante en un baño de aceite precalentado (65°C) y remover durante la noche. Al terminar, concentrar para eliminar el etanol/metanol, lavar la mezcla acuosa resultante con diclorometano, y concentrar para eliminar todo vestigio de diclorometano. Enfriar la mezcla acuosa a 0°C, añadir 1,0M HCl hasta que se logre un pH 4 (puede observarse una precipitación generalizada de ácido), y remover durante 15 min. Filtrar la mezcla bajo presión reducida. Dejar la presión reducida para que enfríe lo filtrado, y filtrar una segunda hornada del producto. Combinar las dos hornadas para producir ácido 1-(4-bromo-fenilo)-5-(propano-2-sulfonilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,031 g, 85%).

45 Disolver ácido 1-(4-bromo-fenilo)-5-(propano-2-sulfonilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,952 g, 5,03 mmol) en quinolina (2,79 mL) en un tubo sellado. Añadir cobre (0,16 g, 2,51 mmol) y sumergir en un baño de aceite precalentado (180°C) y remover durante 15 min. Enfriar a temperatura ambiente y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Diluir con diclorometano, lavar con 1,0M HCl (2x50 mL), secar sobre sulfato sódico, filtrar, y concentrar para producir un residuo. Someter a cromatografía de columna de destello de gel de sílice (15-55% EtOAc/n-hexano) para producir el compuesto del título (1:323 g, 76%).

### 50 Ejemplo 1

#### *Ácido Propano-2-sulfónico (2-bifenilo-4-ilo-tiofeno-3-ilo)-amida*

55 Calentar en un tubo sellado, con remoción, ácido propano-2-sulfónico [2-(4-bromo-fenilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (0,5 mmol), ácido fenilo borónico (0,75 mmol), solución acuosa 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,2 mL) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,05 mmol) en 4,0 ml de una mezcla anhidra y desoxigenada 2:1 DME/EtOH a 80°C-100°C durante 24 h. Filtrar la mezcla haciéndola pasar por un pequeño tamiz de sílice y eluir con EtOAc. Evaporar lo filtrado. Purificar el producto mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título. MS (ES-): 356 (M-1).

65

ES 2 314 932 T3

Preparar los siguientes compuestos de forma análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
2	Ácido propano-2-sulfónico [2-(4'-amino-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	371 (M-1)
3	Ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-ciano-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	381 (M-1)
4	N-{4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-3-ilo}-acetamida	413 (M-1)
5	Ácido propano-2-sulfónico [2-(3'-metanosulfonilamino-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	449 (M-1)
6	N-[2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-3''-ilo]-acetamida	407 (M-1)
7	Ácido propano-2-sulfónico [3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1''] terfenilo-2-ilo]-amida	443 (M-1)
8	N-[2-Ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo]-acetamida	438 (M-1)
9	Ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-ciano-4'-hidroxi-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	397 (M-1)
10	Ácido propano-2-sulfónico {2-[2'-ciano-4'-(ciano-metilo-amino)-bifenilo-4-ilo]-tiofeno-3-ilo}-amida	435 (M-1)
11	Ácido propano-2-sulfónico [2-(3',5'-difluoro-4'-hidroxi-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	409 (M-1)
12	N-[2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-piridina-4-ilo]-bifenilo-4-ilo]-acetamida	433 (M-1)
13	Ácido propano-2-sulfónico [4-(2'-ciano-bifenilo-4-ilo)-piridina-3-ilo]-amida	376 (M-1)
14	Ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-ciano-3',5'-difluoro-4'-hidroxi-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	433 (M-1)

## ES 2 314 932 T3

Preparar los siguientes compuestos de forma análoga al procedimiento expuesto en el Ejemplo 1. Extraer el compuesto resultante en acetato etílico, lavar la capa orgánica con agua tres veces, secar sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrar, y concentrar para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
15	Ácido propano-2-sulfónico [2-(4'-acetilo-2'-ciano-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	423 (M-1)
16	2-14'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo}-acetamida	436 (M-1)

Preparar los siguientes compuestos de forma análoga al procedimiento expuesto en el Preparado 4:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
17	Amida de ácido 4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-3-sulfónico (PdCl <sub>2</sub> dppf)	MS (ES+, m/e): 437 (M+1)
18	Amida de ácido 4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-sulfónico (PdCl <sub>2</sub> dppf)	MS (ES+, m/e): 437 (M+1)
19	Ácido propano-2-sulfónico [2-(4'-fluoro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	374 (M-1)
20	Ácido propano-2-sulfónico [2-(4'-acetilo-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	398(M-1)
21	Ácido propano-2-sulfónico [2-(2',4'-difluoro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	392 (M-1)
22	N-{2-Fluoro-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo}-acetamida	431 (M-1)
23	Ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-ciano-4'-fluoro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	399 (M-1)
24	Ácido propano-2-sulfónico [2-(2',4'-diciano-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	406 (M-1)
25	Ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-ciano-4'-nitro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	426 (M-1)
26	Ácido propano-2-sulfónico [2-(4'-amino-2'-ciano-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	398 (M-1)
27	Ácido propano-2-sulfónico [2-(3'-cianometil-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	395 (M-1)

## ES 2 314 932 T3

### Ejemplo 28

#### *Ácido propano-2-sulfónico {2-[4'-(2-hidroxi-etil)-bifenilo-4-ilo]-tiofeno-3-ilo}amida*

- 5 Mezclar ácido propano-2-sulfónico {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-  
amida (0,10 g), 0,1 equivalente de tetrakis trifenilfosfina paladio (0), 2 equivalentes de 2M de solución acuosa de  
carbonato sódico en DME (2 mL) y EtOH (1 mL) y calentar a 90-95°C. Después de calentar dos minutos, añadir  
2-(4-bromo-fenilo)-etanol (1,3 equiv) y remover a esa temperatura durante 1,5 h. Evaporar los disolventes en Celite®  
y purificar con cartuchos de gel de sílice Strata® eluyendo con hexanos-EtOAc en gradiente para dar 0,041 g del  
10 compuesto del título. MS (ES+) (m/z): 402 (M+1).

### Ejemplo 29

- 15 *Ácido 6-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-2-carboxílico*

- Calentar la mezcla de ácido propano-2-sulfónico {2-[4-{4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-  
tiofeno-3-ilo}-amida (662 mg, 1,65 mmol), éster metílico de ácido 2-bromo-3-nitro-benzóico (390 mg, 1,5 mmol),  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M, 2,2 mL, 4,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (260 mg, 0,26 mmol) y 15 ml de 1,4 dioxano en N<sub>2</sub> a 80°C durante la  
20 noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, diluir con éter dietílico (200 mL). Lavar con agua, una solución  
acuosa de cloruro sódico saturada, y secar sobre MgSO<sub>4</sub>. Eliminar el disolvente y purificar mediante cromatografía de  
destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) para proporcionar éster metílico de ácido 6-nitro-4'-[3-(propano-2-sulfonilami-  
no)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-2-carboxílico (250 mg). MS (m/e): 478,7(M+1).

- 25 Añadir SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (470 mg, 2,8 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 6-nitro-4'-[3-(propano-2-sul-  
fonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-2-carboxílico (250 mg, 0,54 mmol) en EtOH (5 mL). Calentar la reacción a 80°C  
durante 3 horas. Añadir 100 mL EtOAc y lavarla con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> agua y una solución acuosa  
de cloruro sódico saturada (50 mL). Secar sobre NaSO<sub>4</sub>, filtrar y evaporar hasta que se seque para proporcionar éster  
metílico de ácido 6-amino-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-2-carboxílico (208 mg). MS (m/e):  
30 429,1(M-1).

- Añadir 1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno (DBU) gota a gota (0,51 mL, 3,6 mmol) a una suspensión de éster me-  
tílico de ácido 6-amino-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-2-carboxílico (208 mg, 0,48 mmol) en  
diclorometano (9 ml) a 0°C, seguido por la adición gota a gota de cloruro de isopropilsulfonilo (0,21 mL, 0,9 mmol) y  
35 remover la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Eliminar el disolvente bajo presión reducida. Purificar  
con cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc). Concentrar las fracciones deseadas para proporcionar  
éster metílico de ácido 6-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-2-carbo-  
xílico (50 mg). MS (m/e): 535,1(M-1).

- 40 Calentar la mezcla de éster metílico de ácido 6-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tio-  
feno-2-ilo]-bifenilo-2-carboxílico (46 mg, 0,08 mmol) y LiOH (30 mg, 1,25 mmol) en 3 ml de THF/metanol/agua  
(3/2/1, v/v/v) a 60°C durante 3 h. Eliminar el disolvente y disolver en agua (35 mL). Lavar con cloruro de metileno  
(2x20 mL). Neutralizar la solución acuosa hasta que alcance un pH de entre 2 y 3. La purificación adicional con  
45 cromatografía de destello da el compuesto del título. MS (m/e): 521,1(M-1).

### Ejemplo 30

#### *Ácido propano-2-sulfónico {2-[4'-(2H-tetrazol-5-ilo-metilo)-bifenilo-4-ilo]tiofeno-3-ilo}-amida*

- 50 Desoxigenar y calentar una mezcla de ácido trifluoro-metanosulfónico 4'-(5H-tetrazol-5-ilo-metilo)-bifenilo-4-  
ilo éster (48 mg, 0,2 mmol), ácido propano-2-sulfónico {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-  
tiofeno-3-ilo}-amida (95 mg, 0,24 mmol, 1,2 eq.), hidróxido de bario octahidrato (189 mg, 0,6 mmol, 3 eq.) y Pd  
(dffp) (29 mg, 0,04 mmol, 0,2 eq.) en 2 ml de mezcla de DMF y agua (4/1, v/v) a 80°C durante la noche. Enfriar  
55 la mezcla a temperatura ambiente y diluir con 30 mL de EtOAc. Lavar con agua (3x 10 mL) y una solución acuosa  
de cloruro sódico saturada, secar, y eliminar el disolvente. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de  
sílice- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(1/50, v/v)) da del compuesto del título 50 mg(53%). MS (m/e): 441,1(M+1).

60

65

## ES 2 314 932 T3

Preparar los siguientes compuestos de forma sustancialmente análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
31	Ácido {4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo}-acético	414,1(M-1)
32	2-{4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo}-acetamida	413,2(M-1)
33	Ácido 3-{4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo}-propiónico	428,1(M-1)
34	Ácido propano-2-sulfónico [2-(4'-[1,2,4]triazol-1-ilo-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	425,0(M+1)

### Ejemplo 35

#### Ácido {4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo}-acético

Calentar una solución de ácido (4-yodo-fenoxi)-acético o ácido (4-bromo-fenoxi)-acético (0,25 mmol), ácido propano-2-sulfónico {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida (122 mg, 0,30 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (41 mg, 0,05 mmol) e hidróxido de bario (158 mg, 0,50 mmol) en DMF-H<sub>2</sub>O (v/v 4:1, 2,5 mL) a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. Echar en H<sub>2</sub>O (50 mL) y diclorometano (50 mL), después extraer con H<sub>2</sub>O (4 x 50 mL) y secar las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>). Concentrar para producir una mezcla cruda como sólido amarillento. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) da el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (65-80% de rendimiento). MS (ES-):430,1 (M-1).

Preparar el siguiente compuesto de forma análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
36	Ácido {4'-[3-(Propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilosulfán}-acético	446,1 (M-1)

### Ejemplo 37

#### Ácido 2-cloro-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico

Calentar en un tubo sellado, con remoción, ácido propano-2-sulfónico{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida (0,5 mmol), ácido 3-cloro-4-trifluorometanosulfonilo-benzóico (0,75 mmol), 2M de solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 mL) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 mmol) en 4,0 ml de una mezcla de DME:etanol (2:1) a 80°C durante 24 h. Filtrar la mezcla en un pequeño tamiz de sílice y eluir con EtOAc. Evaporar lo filtrado y purificar el compuesto resultante mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc).

Añadir NaOH 2M (1 ml) al éster resultante (0,128 mmol) en etanol (1 ml) y remover 24 h. Añadir 6N HCl hasta que el pH sea de aproximadamente 1, y se precipita un sólido blanco. Filtrar el sólido para proporcionar el compuesto del título. MS (ES-): 435 (M-1).

ES 2 314 932 T3

Preparar los siguientes compuestos de forma análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
38	Ácido 4-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-2-carboxílico	425 (M-1)
39	Ácido 2-metoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo}-acético	444 (M-1)
40	Ácido 6-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-3-carboxílico	435 (M-1)
41	Ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-3-carboxílico	400 (M-1)
42	Ácido {2-fluoro-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo}-acético	432 (M-1)
43	Ácido 2''-(propano-2-sulfonilamino)-5-trifluorometil-[1,1';4',1''] terfenilo-2-carboxílico	MS (m/e): 481,2(M-17) 462,2 (M-1)
44	Ácido 2''-cloro-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-4''-carboxílico	428 (M-1)
45	Ácido 2''-ciano-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-4''-carboxílico	419 (M-1)
46	Ácido 2''-metoxi-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-4''-carboxílico	424 (M-1)
47	Ácido 2''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']teifenilo-4''-carboxílico	394 (M-1)
48	Ácido 6''-etoxi-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-3''-carboxílico	438 (M-1)
49	Ácido 6''-ciano-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-3''-carboxílico	419 (M-1)
50	Ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-3''-carboxílico	394 (M-1)
51	Ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-piridina-4-ilo]-bifenilo-4-carboxílico	420
52	Ácido 2-metoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico	430 (M-1)

## ES 2 314 932 T3

### Ejemplo 53

#### *Ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico*

5      Añadir NaOH 2M (1 ml) a una suspensión de éster etílico de ácido 4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico (0,128 mmol) en etanol (1 ml) y remover 24 h. Añadir 6N HCl hasta que el pH sea de aproximadamente 1, y se precipita un sólido blanco. Filtrar el sólido para proporcionar el compuesto del título: MS (ES-): 400 (M-1).

10     Preparar el siguiente compuesto de forma análoga a la expuesta en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
54	Ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico	521 (M-1)

### Ejemplo 55

#### *Ácido propano-2-sulfónico [2-(5'-amino-2'-ciano-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida*

Preparar ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-ciano-5'-nitro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida de forma análoga al procedimiento expuesto en el Preparado 4. Añadir SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (642 mg, 3,40 mmol) a una solución de ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-ciano-5'-nitro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (279 mg, 0,654 mmol) en etanol (6,54 mL). Calentar la mezcla a 90°C durante 3 h. Enfriar a temperatura ambiente. Concentrar para eliminar el disolvente *in vacuo*. Diluir con diclorometano, y añadir una solución acuosa de bicarbonato sódico para ajustar el pH a 8. Extraer con diclorometano (3x100 mL) y secar las capas orgánicas combinadas y concentrar para dar un sólido ligeramente coloreado. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc 2:1) produce 212 mg, 0,534 mmol (82%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. MS (m/e): 396,1 (M-1).

### Ejemplo 56

#### *Ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-ciano-3',5'-difluoro-4'-hidroxi-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida*

40      Calentar en un tubo sellado, con remoción, ácido propano-2-sulfónico{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida (0,5 mmol), 6-bromo-2,4-difluoro-3-hidroxi-benzonitrilo (0,75 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en solución acuosa (0,2 mL) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 mmol) en 4,0 ml de una mezcla de DME:etanol (2:1) a 80°C durante 24 h. Filtrar la mezcla con un pequeño tamiz de sílice y eluir con EtOAc. Evaporar lo filtrado y purificar el compuesto resultante mediante cromatografía de destello (gel de sílice-metanol).

Remover el producto resultante (271 mg, 0,604 mmol) con yoduro tetrabutilamónico (313 mg, 0,847 mmol) en diclorometano anhidro a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Añadir una solución de tricloruro de boro 1N en diclorometano (5,0 ml, 5 mmol) durante 2 min. Remover la mezcla marrón resultante durante 5 min a -78°C y dejar que la mezcla alcance la temperatura ambiente durante 1 h. Apagar la reacción con hielo triturado, remover durante 30 min, neutralizar con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH de 7 y extraer el producto con diclorometano (x3). Lavar las capas orgánicas combinadas con agua (x3), una solución acuosa de cloruro sódico saturada y secar sobre sulfato sódico anhidro. Filtrar y concentrar para producir un aceite marrón crudo. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) y purificación de fase inversa produce el compuesto del título. MS (ES-): 433 (M-1).

### Ejemplo 57

#### *Ácido 4-oxo-4-{4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-ilo}-butírico*

60      Calentar en un tubo sellado, con remoción, ácido propano-2-sulfónico{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida (0,5 mmol), ácido 4-(4-bromo-fenilo)-4-oxo-butírico (0,75 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en solución acuosa (0,2 mL) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 mmol) en 4,0 ml de un DME anhidro a 100°C durante 24 h. Evaporar y purificar lo filtrado mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc). Añadir NaOH 2M (1 ml) a una suspensión del éster resultante (0,128 mmol) en etanol (1 ml) y remover 24 h. Añadir 6N HCl hasta que el pH sea de aproximadamente 1, y se precipita un sólido blanco. Filtrar el sólido para proporcionar el compuesto del título. MS (ES-): 456 (M-1).

## ES 2 314 932 T3

Preparar los siguientes compuestos de forma análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
58	Ácido propano-2-sulfónico [2-(4'-cloro-2'-fluoro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	418 (M-1)
59	Ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico	425 (M-1)
60	Ácido 2-metilo-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico	414 (M-1)
61	Ácido 2-hidroxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico	416 (M-1)
62	Ácido 2-etoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico	444 (M-1)
63	Ácido 2-isopropoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico	458 (M-1)
64	Ácido 2"-etoxi-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenilo-4"-carboxílico	438 (M-1)
65	Ácido 2"-fluoro-2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenilo-4"-carboxílico	412 (M-1)
66	Ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1"]terfenilo-4"-carboxílico	394 (M-1)

### Ejemplo 67

#### Ácido {6-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-3-ilo}-acético

Calentar éster etílico de ácido (3-cloro-4-ciano-fenoxi)-acético (120 mg, 0,50 mmol), ácido propano-2-sulfónico {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida (204 mg, 0,50 mmol), 2M de solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,75 mL) y Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55,4 mg, 0,075 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 mL) a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. Echar en una solución de 0,1 M de HCl y ajustar el pH a 7, después extraer con éter dietílico (3 x 50 mL) y secar las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>) y concentrar para producir una mezcla cruda como sólido amarillento. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/éter dietílico 1:1) produce 201 mg, 0,42 mmol (83%) de éster etílico de ácido {6-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-3-ilo}-acético como un sólido amarillo pálido.

Preparar una solución acuosa de LiOH disolviendo 50 mg de LiOH en 1,0 mL de agua. Añadir la solución acuosa de LiOH lentamente a una solución del éster preparado anteriormente (200 mg, 0,415 mmol) en THF (2,0 mL) y MeOH (1,0 mL). Remover la mezcla a 60°C durante 3 h. Concentrar para eliminar el disolvente. Diluir en H<sub>2</sub>O (50 mL). Lavar con diclorometano (2x50 mL). Añadir una solución de 0,1 M de HCl para ajustar el pH a 3. Extraer con diclorometano (2x50 mL) y éter dietílico (2x50 mL). Secar los compuestos orgánicos combinados y concentrar bajo presión reducida para producir 137 mg, 0,300 mmol (72%) del compuesto del título. MS (m/e): 455,1 (M-1).

## ES 2 314 932 T3

### Ejemplo 68

#### *Ácido propano-2-sulfónico (2''-ciano-[1,1';4',1'']terfenilo-2-ilo)-amida*

- 5 Calentar en un tubo sellado, con remoción, ácido propano-2-sulfónico (4'-bromo-bifenilo-2-ilo)-amida (0,5 mmol), ácido 2-(cianofenilo) borónico (0,75 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1,8 mmol) PPh<sub>3</sub> (0,12 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,06 mmol) en 3,0 ml de 1,4 dioxano anhidro desoxigenado a 110°C durante 4 h. Enfriar la mezcla de reacción y mantener a temperatura ambiente durante la noche. Añadir EtOAc y agua y extraer. Extraer la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 mL) y secar las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentrar para producir una mezcla cruda. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce el compuesto del título. MS (ES-): 375 (M-1). Preparar el siguiente compuesto de forma sustancialmente análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
69	Ácido propano-2-sulfónico (4''-ciano-[1,1';4',1'']terphen-ilo-2-ilo)-amida	375 (M-1)

### Ejemplo 70

#### *Ácido propano-2-sulfónico [2-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-2''-ilo]-amida*

- 30 Calentar en un tubo sellado, con remoción, 2-yodofeniloamina (0,5 mmol), ácido 2-(fenilo isopropilsulfamida) borónico (0,75 mmol), solución acuosa de 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 mL) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 mmol) en 4,0 ml de un DME anhidro a 100°C durante 24 h. Evaporar el disolvente orgánico antes de añadir agua (10 mL). Extraer la mezcla con diclorometano (3 x 20 mL) y secar las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Concentrar para producir una mezcla cruda. Purificar mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc).

- 35 Añadir gota a gota DBU, una detrás de otra, (8,76 mL, 56,92 mmol) a una solución de la amina resultante (14,23 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C, seguido por la adición gota a gota de cloruro de isopropilsulfonilo (3,29 mL, 28,46 mmol) y remover la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Eliminar el disolvente bajo presión reducida y purificar el residuo con sílice y eluyendo con EtOAc:hexano 1:4 a EtOAc para proporcionar el compuesto del título (4,93 g, 98%). MS (ES-): 471 (M-1)

### Ejemplo 71

#### *Ácido propano-2-sulfónico [4-(3',5'-difluoro-4'-hidroxi-bifenilo-4-ilo)-piridina-3-ilo]-amida*

- 45 Disolver ácido 2,2-dimetil-propiónico 3,5-difluoro-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-piridina-4-ilo]-bifenilo-4-ilo éster en THF (9 ml) y etanol (1 ml). Añadir NaOH 2N (10 ml) y calentar la mezcla a 60°C durante 7 h. Evaporar los disolventes y añadir HCl 3N para acidificar la mezcla. Aplicar la mezcla ácida a un cartucho SCX de 2 g. Eluir el cartucho SCX con metanol (x3) para eliminar las impurezas no básicas. Eluir el producto con 2N de amoníaco en metanol para producir, después de la evaporación, 55,2 mg del compuesto del título como un sólido amarillo (50% de rendimiento). MS (ES-): 403.

### Ejemplo 72

#### *Ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico*

- 60 Cargar un reactor de doble camisa de 10 L con remoción mecánica, poner en atmósfera inerte de argón con ácido [2-(4-bromo-fenilo)-tiofeno-3-ilo]-carbámico tert-butilo éster (800 g, 2,25 mol) y EtOAc (3,2 L). Enfriar la solución amarilla hasta que alcance a 16,9°C y añadir una solución de 5-6N HCl/IPA (1600 mL) en 10 minutos por medio de un embudo de goteo a entre a 10°C y 25°C. Calentar la mezcla de la reacción a 50°C. Remover la suspensión resultante durante 90 minutos a 50°C. Enfriar la suspensión por debajo de 10°C y añadir una solución de 2N de NaOH (2773 mL) a lo largo de 25 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Añadir 2N NaOH (450 mL) para que alcance un pH de 12-13. Separar las dos capas por decantación. Re-extraer la fase acuosa con EtOAc (500 mL). Secar las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> (200 g) y evaporar hasta que se seque para producir 2-(4-bromo-fenilo)-tiofeno-3-ilamina (562,3 g, 2,21 mol) como un sólido beige. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,70 (s (ancho), 2 H) 6,65 (d, 1 H, J = 5,4 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,8 Hz).

## ES 2 314 932 T3

Cargar un reactor de doble camisa de 20 L equipado con agitador mecánico y poner en atmósfera inerte de argón con 2-(4-bromo-fenilo)-tiofeno-3-ilamina (562 g, 2,21 mol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9,435 L). Obtener una solución clara. Añadir DBU (1,999 L) y enfriar la mezcla a 9,4°C. Añadir cloruro de propano-2-sulfonilo (0,616 g) en 20 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Remover la mezcla de la reacción 22 h a 20°C. Después de que finalice la reacción, enfriar la mezcla de la reacción a 11°C y añadir una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (7,65 L) enfriada a 10°C en 5 minutos. Calentar la mezcla a 20°C y separar la fase acuosa. Lavar la capa orgánica con 2N HCl (5,12 L), evaporar hasta que se seque y poner el residuo en alcohol etílico (800 g). Calentar la mezcla hasta que se complete la disolución a 70°C. Enfriar la solución a 41°C y añadir agua (1384 mL). Remover la suspensión durante la noche a 22°C, filtrar y lavar dos veces con 254 mL de mezcla de EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  a 1/1. Secar el sólido beige resultante al vacío a 26°C durante 4 días para dar ácido propano-2-sulfónico[2-(4-bromofenilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (688 g, 1,9 mol).  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (d, 6 H,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ), 3,16 (hept, 1 H,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ), 7,28 (pseudo s, 2 H), 7,33 (d, 2 H,  $J = 8,5\text{ Hz}$ ), 7,6 (d, 2H,  $J = 8,5\text{ Hz}$ ).

Cargar un reactor de doble camisa de 10 L equipado con agitador mecánico y condensador de reflujo, y poner bajo  $\text{N}_2$  con ácido propano-2-sulfónico[2-(4-bromo-fenilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (688 g, 1,91 mol), DMF (7,74 L), bis-(pinacolato) diboro (533 g, 2,09 mol),  $^*\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (78 g) y acetato potásico (562 g). Calentar la mezcla resultante a 80°C durante 1 h. Enfriar la mezcla hasta los 20°C. Apagar la mezcla con agua (8650 mL) y extraer con EtOAc (3440 mL). Reextraer la fase acuosa con EtOAc (4587 mL). Combinar todas las capas orgánicas y evaporar hasta que se seque para dar 1420 g de material crudo. Purificar el material crudo de filtrado con gel de sílice (7 kg), eluyendo con n-heptano: EtOAc (6:3) para producir después de la evaporación hasta que se seque ácido propano-2-sulfónico {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida como un sólido amarillo (747 g).  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,19 (d, 6H,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ), 1,37 (s, 12 H), 3,12 (hept, 1 H,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ), 7,27 (d, 1 H,  $J = 5,2\text{ Hz}$ ), 7,32 (d, 1 H,  $J = 5,2\text{ Hz}$ ), 7,43 (d, 1H,  $J = 8,1\text{ Hz}$ ), 7,89 (d, 2H,  $J = 8,1\text{ Hz}$ ).

Cargar un reactor de doble camisa de 10 L con agitador mecánico y condensador de reflujo con éster etílico de ácido 4-hidroxi benzoico (967 g, 8,81 mol) y ácido acético (5,8 L). Calentar la mezcla a 65°C y añadir una solución de ICI (1010 g) en ácido acético (1 L) en ½ h. Remover la mezcla resultante a 60-62°C durante 16 h. Enfriar la solución negra a 20°C y transferir sobre agua (5 L) y hielo (7,5 kg). Remover la suspensión resultante durante 1 h a 20°C, filtrar y lavar la masa con agua (2 L) y ciclohexano (6 L). Secar el sólido al vacío a 55°C hasta un peso constante para dar éster etílico de ácido 4-hidroxi-3-yodo-benzóico (1372,8 g, 4,70 mol).  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,38 (t,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 3H), 4,35 (cuarteto,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 2H), 5,8 (s, 1H), 7,01 (d,  $J = 8,5\text{ Hz}$ , 1H), 7,95 (dd,  $J = 8,5\text{ Hz}$ , 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 2\text{ Hz}$ , 1H).

Cargar un reactor de doble camisa de 10 L, equipado con un agitador mecánico y condensador de reflujo, y poner bajo  $\text{N}_2$  con éster etílico de ácido 4-hidroxi-3-yodo-benzóico (1312 g, 4,49 mol), dimetilsulfóxido (3277 mL) y CuCN (442,3 g). Calentar la mezcla a 105°C y mantener a esta temperatura durante 2,5 h. Enfriar la solución marrón hasta los 20°C. Añadir agua a 48°C (6,5 L). Filtrar la mezcla a 20°C, después lavar la masa con agua (2 L). Suspender la masa en EtOAc (5 L) y remover durante 1 h a 20°C. Filtrar la suspensión con Hyflo Super Cel® (250 g) y aclarar con EtOAc (3 L). Decantar los filtrados, después evaporar la capa orgánica hasta que se seque. Poner el residuo en n-heptano (10 L). Destilar 2 L de n-heptano, después añadir  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL). Enfriar la mezcla enfriada hasta 27°C, filtrar y aclarar la masa con n-heptano (2 L). Secar 48 h a 55°C bajo presión para dar éster etílico de ácido 4-hidroxi-3-ciano-benzóico. (777,7 g, 4,067 mol).  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO-d): 1,32 (t,  $j = 7,1\text{ Hz}$ , 3H), 4,3 (q,  $j = 7,1\text{ Hz}$ , 2H), 7,13 (d,  $j = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 8,07 (dxd,  $j = 8,8\text{ Hz}$ , 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d,  $j = 2,2\text{ Hz}$ ), 12,11 (s (ancho), 1H).

Cargar un reactor de doble camisa de 20 L, equipado con agitador mecánico, poner en atmósfera inerte de argón con éster etílico de ácido 4-hidroxi-3-ciano-benzóico (720 g, 3,766 mol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Enfriar la suspensión marrón a 5°C y añadir  $\text{Et}_3\text{N}$  (792 mL), resultando una solución marrón. Añadir DMAP (69,1 g) a 5°C. Añadir anhídrido trifluorometanosulfónico (950 mL) durante 25 min mientras se mantiene la temperatura entre 2°C y 23°C. Remover durante ½ h a 20°C, después añadir 1N HCl (8 L). Separar las capas acuosa y orgánica y lavar la capa orgánica con una solución acuosa al 10% de  $\text{NaHCO}_3$  (8 L). Tratar la capa orgánica con 300 g de  $\text{MgSO}_4$  y evaporar hasta que se seque para dar éster etílico de ácido 3-ciano-4-trifluorometoxicarboniloxibenzóico como un sólido marrón (1218,7 g, 3,77 mol).  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,52 (t,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 3H), 4,55 (q,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 2H), 7,69 (d,  $J = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 8,49 (dxd,  $J = 8,8\text{ Hz}$ ,  $J = 2,2\text{ Hz}$ , 1H), 8,55 (d,  $J = 2,2\text{ Hz}$ , 1H).

Cargar un reactor de doble camisa de 10 L equipado con agitador mecánico y condensador de reflujo, y poner bajo  $\text{N}_2$  con acetato de paladio (41 g) y DME (6,29 L). Añadir trifenilfosfina (190 g) a la solución anaranjada. Se forma un precipitado amarillo. Remover la mezcla durante 15 minutos a 20°C. Añadir ácido propano-2-sulfónico {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida (747 g; 1,83 mol), éster etílico de ácido 3-ciano-4-trifluorometoxicarboniloxi-benzóico (822 g, 2,54 mol), alcohol etílico (3,14 L) y una solución acuosa de 2N de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,82 L) y calentar la mezcla al reflujo. Después de 1 h, puede ser necesaria la adición adicional de éster etílico de ácido 3-ciano-4-trifluorometoxicarboniloxi-benzóico para completar la consunción del ácido propano-2-sulfónico {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida. Enfriar la mezcla marrón oscura a 20°C, apagar con  $\text{H}_2\text{O}$  (9250 mL) y extraer con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9250 mL). Lavar la capa orgánica separada dos veces con 7 L de solución acuosa 1N de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y evaporar hasta que se seque para dar 1126 g de aceite. Disolver el aceite crudo en alcohol etílico (4,1 L) y transferir a un recipiente de 10 L del reactor en atmósfera inerte. Añadir  $\text{H}_2\text{O}$  (6,6 L) y de una solución de 9N de NaOH (1,9 L) a 20°C. Calentar la mezcla marrón a 50°C y remover durante 1 h. Enfriar la mezcla y evaporar bajo presión reducida en un matraz de 20 L de rotavapor. Destilar 2 L de etanol mientras se añade HCl al 37% (1500 mL) lentamente a la mezcla durante la destilación. Controlar el pH y añadir 200 ml de HCl al 37% hasta

## ES 2 314 932 T3

alcanzar un pH de 0-1. Continuar la destilación hasta que se obtengan entre 5 y 6 L de destilado. Enfriar el residuo resultante hasta entre 10 y 20°C y añadir CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1332 mL). Remover la mezcla durante 4 h a 21°C, filtrar y lavar con H<sub>2</sub>O (400 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL). Secar el sólido marrón al vacío a 55°C durante 16 h para producir 546,3 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO): δ ppm 1,32(t, *J* = 6,6 Hz, 6H) 3,26 (septeto, *J* = 6,6 Hz, 1H) 7,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H) 7,79 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H) 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H) 8,01 (d, *J* = 7,9, 1H) 8,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H) 8,48 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H) 9,5 (s, 1H), 13,79 (s(ancho), 1 H).

### Ejemplo 73

#### 10 *Ácido 2-etoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico*

Preparar el compuesto del título asociando ácido propano-2-sulfónico {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-ilo)-fenilo]-tiofeno-3-ilo}-amida con éster etílico de ácido 3-etoxi-4-yodo-benzóico (31,5 g, 98,3 mmol) de forma análoga al procedimiento expuesto en el Preparado 4 utilizando PdCl<sub>2</sub> (dppf) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a una temperatura de reacción de 60°C. El éster resultante puede hidrolizarse de la siguiente manera: Mezclar éster etílico de ácido 2-etoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico (38 g, 80 mmol), en etanol (100 mL) y NaOH 2 M en agua (400 mL) y remover la mezcla de la reacción durante una hora a temperatura ambiente. Evaporar el etanol y lavar la mezcla acuosa con 200 mL de EtOAc. Acidificar la mezcla acuosa hasta un pH de 2 usando HCl 1N. Extraer el producto deseado con EtOAc. Disolver el crudo en acetona calentada (500 ml) y añadir agua (600 ml), manteniendo la temperatura a 55°C. Remover la mezcla a 60°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante la noche. Filtrar el precipitado y secar al vacío a 45°C durante la noche. Produce 28 g, 78%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,06 (sept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,58-7,68 (m, 4H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 9,22 (bs, 1H), 13,04 (bs, 1H).

Para preparar éster etílico de ácido 3-etoxi-4-yodo-benzóico, refluir ácido 3-hidroxi-4-yodo-benzóico (38 g, 144 mmol) y una solución saturada de HCl en etanol (600 mL) durante la noche. Evaporar el disolvente, dando 42 g, 99% de éster etílico de ácido 3-hidroxi-4-yodo-benzóico. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,3 y 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). Añadir yoduro etílico (33,8 g, 216 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 3-hidroxi-4-yodo-benzóico (42 g, 144 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39,9 g, 288 mmol) en acetonitrilo (400 mL) bajo agitación magnética. Calentar la mezcla de la reacción a 65°C durante 2 horas, dejar la mezcla enfriar y mantener a temperatura ambiente durante la noche. Evaporar el disolvente y añadir acetato etílico al crudo. Filtrar el sólido con Celite® y evaporar el disolvente. Da 42 g, 96%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,50 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,16 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

### Ejemplo 74

#### 40 *Ácido propano-2-sulfónico {2-[4'-(1H-tetrazol-5-ilo)-bifenilo-4-ilo]-tiofeno-3-ilo}-amida*

Calentar en un tubo sellado, con remoción, ácido propano-2-sulfónico-[2-(4'-ciano-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (0,5 mmol), Bu<sub>3</sub>SnN<sub>3</sub> (2,0 mmol) a 100°C durante 24 h. Si es necesario, añadir tolueno o diclorometano para ayudar a completar la reacción. (Añadido 1,0 mL de diclorometano). Evaporar el disolvente orgánico, si se ha añadido, antes de la adición de agua (10 mL). Extraer la mezcla con diclorometano (3 x 20 mL) y secar las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Concentrar para producir una mezcla cruda. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 8:1) produce el compuesto del título. MS (ES-): 424 (M-1). Preparar los siguientes compuestos de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
75	Ácido propano-2-sulfónico {2-[3'-(1H-tetrazol-5-ilo)-bifenilo-4-ilo]-tiofeno-3-ilo}-amida (diclorometano 1,0 mL)	438 (M-1)
76	Ácido propano-2-sulfónico [2-(1H-tetrazol-5-ilo)-[1,1';4',1'']terfenilo-2"-ilo]-amida (tolueno 1,0 mL diclorometano 1,0 mL)	418 (M-1)
77	Ácido propano-2-sulfónico [4"-[1,1';4',1'']terfenilo-2-ilo]-amida (tolueno 0,5 mL)	418 (M-1)

## ES 2 314 932 T3

### Ejemplo 78

*Ácido propano-2-sulfónico {2-[3-ciano-4'-(1H-tetrazol-5-ilo)-bifenilo-4-ilo]-tiofeno-3-ilo}-amida*

5 Añadir NaN<sub>3</sub> (4,5 mmol) y una solución 1M de SiCl<sub>4</sub> (1,5 mmol) en DCM a una solución de amida de ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico (1,5 mmol) en acetonitrilo (50 mL). Remover 15 h a 70°C. Concentrar hasta que se seque bajo presión reducida. Disolver el residuo resultante en 20 ml de NH<sub>4</sub>Cl y extraer con DCM y la fase acuosa con EtOAc. Concentrar todas las capas orgánicas hasta que se seque. Purificar mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título. MS (ES-):449(M-1).

10 Preparar los siguientes compuestos de forma análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
79	Ácido propano-2-sulfónico {2-[2'-(propano-2-sulfonilamino)-4'-(1H-tetrazol-5-ilo)-bifenilo-4-ilo]-tiofeno-3-ilo}-amida	545 (M-1)
80	Ácido propano-2-sulfónico {2-[4'-ciano-2'-(propano-2-sulfonilamino)-bifenilo-4-ilo]-tiofeno-3-ilo}-amida	502 (M-1)

### 30 Ejemplo 81

*Metilamida de ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico*

35 Añadir cloruro de oxalilo (0,12 mmol) a una suspensión de ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico (0,1 mmol) y DMF (0,05 mmol) en diclorometano a 0°C. Remover 1 h a temperatura ambiente. Concentrar hasta que se seque bajo presión reducida. Disolver el residuo resultante en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y añadir (2,8 mmol) de MeNH<sub>2</sub> (2M en THF). Concentrar la reacción hasta que se seque y purificar mediante cromatografía de destello (gel de sílice-eluyendo con 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Concentrar las fracciones deseadas para proporcionar el compuesto del título. MS (ES-): 534 (M-1).

40 Preparar las siguientes amidas de forma sustancialmente análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo anterior:

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
82	Amida de ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico	424 (M-1)
83	Amida de ácido 2-(propano-2-sulfonilamino)-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico ácido	520 (M-1)

### 60 Ejemplo 84

*Metilamida de ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico*

65 Añadir cloruro de tionilo (0,2 mmol) a una suspensión de ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico (0,1 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente. Remover la mezcla durante 1 h a 50°C y concentrar hasta que se seque bajo presión reducida. Añadir al residuo resultante 0,5 mmol de MeNH<sub>2</sub> (2M en THF). Concentrar la reacción hasta que se seque y purificar con cromatografía de destello (gel de sílice-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Concentrar las fracciones deseadas para proporcionar el compuesto del título. MS (ES-):438 (M-1).

## ES 2 314 932 T3

### Ejemplo 85

#### *Ácido propano-2-sulfónico [2-(5'-amino-3'-fluoro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida*

5 Añadir SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (8,5 mmol) a una solución de ácido propano-2-sulfónico [2-(3'-fluoro-5'-nitro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (1,2 mmol) en EtOH (40 mL). Calentar la reacción a 70°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante la noche. Añadir una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 11-12) y extraer con EtOAc (2x50 mL). Secar sobre NaSO<sub>4</sub>, filtrar y evaporar hasta que se seque para proporcionar el compuesto del título. MS (ES-): 389 (M-1).

10

Preparar el siguiente compuesto de forma análoga al procedimiento expuesto en el ejemplo anterior:

15

EJEMPLO	COMPUESTO	DATOS MS (ES-):
86	Ácido propano-2-sulfónico [2-(3'-amino-4'-fluoro-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida	389 (M-1)

20

### Ejemplo 87

#### *Ácido propano-2-sulfónico [2-(4'-methylaminometilo-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida*

25

Mezclar ácido propano-2-sulfónico [2-(4'-formyl-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (0,16 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y añadir metilamina 2N en THF (0,16 ml, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. Remover la solución resultante durante 5 min antes de añadir Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,32 mmol). Remover la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Analizar la relación LC/MS para el producto final. Añadir una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y diclorometano y filtrar la mezcla con un filtro hidrófobo. Evaporar lo filtrado y aplicar el residuo a un cartucho SCX, eluir con MeOH/DCM para eliminar los materiales no básicos, seguido de 2N NH<sub>3</sub> en MeOH para dar un producto crudo. Purificar mediante cromatografía de destello (gel de sílice-diclorometano/metanol 7:1) para producir el compuesto del título. MS (ES-): 399(M-1).

30

### Ejemplo 88

#### *Ácido propano-2-sulfónico (2-{2',2'-bis-[(propano-2-sulfonilamino)-metilo]-bifenilo-4-ilo}-tiofeno-3-ilo)-amida, y ácido propano-2-sulfónico (2-{2'-[(propano-2-sulfonilamino)-metilo]-bifenilo-4-ilo}-tiofeno-3-ilo)-amida*

40

Añadir lentamente una solución de BH<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>S (0,05 ml, 0,5 mmol, 2 eq.) en 1,5 mL de THF a una solución de 95 mg de ácido propano-2-sulfónico [2-(2''-ciano-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (0,25 mmol), 1 eq.) en 1,5 mL de THF. Calentar la mezcla a reflujo durante 2 h y después enfriar a temperatura ambiente. Descomponer el exceso de borano añadiendo 0,1 mL de metanol y después una mezcla de 0,1 mL de metanol y 0,03 mL de una solución de hidrócloruro. Recluir la reacción durante otros 15 min. Eliminar el disolvente y añadir 6 mL de etanol para eliminar el tioéter. Suspender el sólido en 20 mL de una solución acuosa de cloruro sódico saturada y basificar con amoníaco. Extraer con EtOAc (3x10), secar, y eliminar el disolvente. La purificación mediante cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc) produce ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-aminometilo-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (100 mg, 62%). MS (m/e): 387,2(M+1).

45

50

Añadir 1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno (DBU) gota a gota (85 mg, 0,6 mmol) a una suspensión de ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-aminometilo-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida (57 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C, seguido por la adición gota a gota de cloruro de isopropilsulfonilo (42 mg, 0,3 mmol) y remover la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Eliminar el disolvente bajo presión reducida. Purificar con cromatografía de destello (gel de sílice-hexano/EtOAc). Concentrar las fracciones deseadas para proporcionar ácido propano-2-sulfónico (2-{2'-[(propano-2-sulfonilamino)-metilo]-bifenilo-4-ilo}-tiofeno-3-ilo)-amida. MS (m/e): 491,1(M-1), ácido propano-2-sulfónico (2-{2',2'-bis-[(propano-2-sulfonilamino)-metilo]-bifenilo-4-ilo}-tiofeno-3-ilo)-amida. MS (m/e): 510,2(M-1).

55

### Ejemplo 89

60

#### *Ácido 4'-[5-cloro-3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-2-ciano-bifenilo-4-carboxílico*

Disolver ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico (0,021 g) en tetrahydrofurano seco (0,5 mL) a 0°C y añadir N-clorosuccinimida (0,007 g). Dejar que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente y remover durante 72 h. Añadir éter dietílico, concentrar *in vacuo* y purificar con gel Strata® de cartuchos de sílice, eluyendo con diclorometanometanol en gradiente. Purificar mediante HPLC de fase inversa para dar 0,004 g del compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES-) (m/z): 459 (M-1).

65

## ES 2 314 932 T3

### Ejemplo 90

#### *Ácido propano-2-sulfónico [2-(2'-ciano-4'-metanosulfonilaminocarbonil-bifenilo-4-ilo)-tiofeno-3-ilo]-amida*

- 5 Añadir metanosulfonamida (0,28 mmol), EDCI (0,28 mmol) y DMAP (0,28 mmol) a una solución de ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico (0,235 mmol) en DCM. Remover 8 h a temperatura ambiente. Añadir 1N HCl y extraer con DCM. Concentrar todas las capas orgánicas hasta que se seque. Purificar mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título. MS (ES<sup>-</sup>): 502 (M-1).

### 10 Ejemplo 91

#### *Ácido 5-metilsulfanilo-3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-2-carboxílico*

- 15 Mezclar éster metílico de ácido 4-metilsulfanilo-2-trifluorometanosulfoniloxi-benzóico (1,216 g, 3,682 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (0,85 ml, 5,682), Et<sub>3</sub>N (1,55 ml), 11,121 mmol) y acetonitrilo (40 ml), después calentar al reflujo durante 16 horas. Diluir la reacción con EtOAc y lavar con agua. Concentrar bajo presión reducida. A continuación, añadir ácido propano-2-sulfónico (4'-bromo-bifenilo-2-ilo)-amida (0,532 g, 1,502 mmol) 2N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 ml, 14 mmol), 1,4-dioxano (35 ml) y tetrakis trifenilo fosfino paladio (0,177 g, 0,153 mmol).
- 20 Calentar a 80°C durante 16 horas. Enfriar la reacción, diluir con EtOAc, y lavar con H<sub>2</sub>O, seguido por una solución acuosa de cloruro sódico saturada. Secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar bajo presión reducida. Purificar la reacción mediante cromatografía de destello (gel de sílice-tolueno, y luego hasta un 20% de EtOAc/Hexano) para dar éster metílico de ácido 5-metilsulfanilo-3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-2-carboxílico (0,431 g, 63%). MS (m/e): 456(M+1).

- 25 Mezclar el éster resultante (0,120 g, 0,263 mmol), 1N NaOH (1 ml, 1 mmol) y MeOH (1 ml), calentar el matraz al reflujo durante 1 hora y remover durante 16 horas. A continuación, añadir 0,2N HCl (5 ml, 1 mmol) y enfriar en baño de hielo. Filtrar el sólido. Se obtiene ácido 5-metilsulfanilo-3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-2-carboxílico (0,090 g, 77%). MS (m/e): 442(M+1).

### 30 Ejemplo 92

#### *Ácido 6-ciano-5-metilsulfanilo-3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-2-carboxílico*

- 35 Mezclar ácido 2''-amino-6-ciano-5-metilsulfanilo-[1,1';4',1'']terfenilo-2-carboxílico (0,195 g, 0,521 mmol) y diclorometano (6 ml), luego enfriar a 0°C. A continuación, añadir DBU (0,33 ml, 2,162 mmol), y ClSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,13 ml, 1,128 mmol) gota a gota a la solución y remover durante 16 horas. Si la TLC muestra que subsisten materiales iniciales, añadir DBU (0,3 ml) y ClSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,1 ml) y remover durante 16 horas. Diluir la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y lavar con H<sub>2</sub>O y una solución acuosa de cloruro sódico, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y concentrar bajo presión reducida. Analizar con TLC y, si la reacción tiene materiales iniciales remanentes, añadir MeOH (2 ml) y 1N NaOH (1 ml, 1 mmol). Calentar al reflujo durante 6 horas. Añadir 1N HCL (1 ml, 1 mmol) y extraer en diclorometano. Purificar la reacción mediante cromatografía de destello (gel de sílice - diclorometano, y después hasta por un 10% de MeOH/diclorometano), para dar ácido 6-ciano-5-metilsulfanilo-3''-(propano-2-sulfonilamino)-[1,1';4',1'']terfenilo-2-
- 45 carboxílico (0,008 g). MS (m/e): 467(M+1).

### Ejemplo 93

#### 50 *Ácido propano-2-sulfónico (2-bifenilo-4-ilo-2H-pirazol-3-ilo)-amida*

- Añadir fluoruro de cesio (0,221 g, 1,45 mmol) y aducto de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,024 g, 0,029 mmol) a una mezcla de ácido propano-2-sulfónico [2-(4-bromo-fenilo)-2H-pirazol-3-ilo]-amida (0,100 g, 0,290 mmol) y ácido 2-cianofenilborónico (0,043 g, 0,290 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (5,0 mL). Desoxigenar la mezcla tres veces, sumergir en un baño de aceite precalentado (85°C), y remover durante 30 horas. Diluir la mezcla con agua y diclorometano, filtrar con Celite<sup>®</sup>, y lavar completamente con diclorometano. Concentrar la mezcla, redissolver en diclorometano, adsorber sobre gel de sílice, y someter a cromatografía de columna de destello de gel de sílice (columna de 12 g, eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol/diclorometano durante 40 min., seguido por (20% 2,0M NH<sub>3</sub> en metanol/diclorometano) para producir el producto del título como un sólido de color marrón tenue (0,036 g, 34%): espectro de masa (m/e): 367,0 (M+1), 365,0 (M-1).
- 60

### Ejemplo 94

#### 65 *Ácido propano-2-sulfónico (2-bifenilo-4-ilo-2H-pirazol-3-ilo)-amida*

Añadir fluoruro de cesio (0,221 g, 1,45 mmol) y aducto de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,024 g, 0,029 mmol) a una mezcla de ácido propano-2-sulfónico [2-(4-bromo-fenilo)-2H-pirazol-3-

## ES 2 314 932 T3

ilo]-amida (0,100 g, 0,290 mmol) y ácido 2-cianofenilborónico (0,043 g, 0,290 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (5,0 mL). Desoxigenar la mezcla tres veces, sumergir en un baño de aceite precalentado (85°C), y remover durante 30 horas. Diluir la mezcla con agua y diclorometano, filtrar con Celite®, y lavar completamente con diclorometano. Concentrar la mezcla, redissolver en diclorometano, adsorber sobre gel de sílice, y someter a cromatografía de columna de destello de gel de sílice (columna de 12 g, eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol/diclorometano durante 40 min., seguido por (20% 2,0M NH<sub>3</sub> en metanol/diclorometano) para producir el producto del título como un sólido de color marrón tenue (0,036 g, 34%): espectro de masa (m/e): 367,0 (M+1), 365,0 (M-1).

### *Procedimiento general para la preparación de sales y cristales*

Se prepara una placa maestra con 250 PL del ácido libre del compuesto en cuestión en metanol (0,1 M) añadido a todos los pocillos dispuestos en un formato de 96 pocillos. Se dispensa una gama de bases a cada pocillo en uno o dos equivalentes molares. Los disolventes se evaporan de los 96 pocillos usando un evaporador Genevac Series II, dejando un residuo sólido en la placa maestra. Se dispensa una gama de disolventes a cada uno de estos pocillos a través de una cubierta, y luego se calientan a 55°C, con agitación, y se dejan para durante 60-90 minutos a unos 55°C para que alcancen el equilibrio. Entonces se filtra cada muestra en caliente y se transfiere a los pocillos correspondientes en una placa de evaporación, una placa de precipitación y una placa de enfriamiento. La placa de evaporación se prepara transfiriendo 200 PL del filtrado desde la placa maestra, usando jeringuillas calentadas a 55°C, a la placa de titración de pocillos destapada y luego se deja que se evapore durante la noche, a temperatura y humedad ambiental, hasta que quede seco. La placa de precipitación se prepara añadiendo 100 PL del filtrado desde la placa maestra, usando jeringuillas calentadas a 55°C, a la plancha tapada de titración de 96 pocillos, en la que cada pocillo contiene un anti-disolvente de 200 PL de heptano o 2-propanol. Después de equilibrar durante un periodo de nueve horas a temperatura ambiente, el exceso de solución se absorbe usando papel filtro Whatman precortado. La placa de enfriamiento se prepara transfiriendo 200 PL del filtrado desde la placa maestra a los pocillos individuales, usando jeringuillas calentadas a 55°C, a una plancha tapada de titración, y enfriando exponencialmente de 55 a 10°C a lo largo de un periodo de 8 horas. Se recogen fotomicrografías del material depositado en el fondo de cada pocillo que hay en las placas de 96 pocillos usando un microscopio invertido de luz incidente Zeiss Axiovert 200M con un objetivo de 2,5X. Si el material es cristalino, muestra birrefringencia, que se manifiesta como blanco contra un fondo oscuro. Los sólidos amorfos se ven oscuros o como gotitas o anillos opacos.

La capacidad de los compuestos de la Fórmula I para potenciar la respuesta al glutamato mediada por los receptores puede ser determinada por una persona con un dominio normal de la técnica. Por ejemplo, véase la patente U.S. nº 6.303.816. En particular, puede utilizarse la prueba siguiente:

En la caracterización electrofisiológica de los potenciadores de los receptores de AMPA se usan células HEK293 (obtenidas como se describe en la Publicación de Solicitudes de Patentes Europeas nº EP-A1-0583917), que expresan de modo estable el iGluR4 humano. La solución de registro extracelular contiene (en mM): 140 NaCl, 5 KCl, 10 HEPES, 1 MgCl<sub>2</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 10 glucosa, pH = 7,4 con NaOH, 295 mOsm kg<sup>-1</sup>. La solución de registro intracelular contiene (en mM): 140 CsCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, (N-[2-hidroxietil]piperacina-N1-[ácido 2-etanosulfónico]) 10 EG-TA (ácido etileno-bis(oxietileno-nitrilo)tetraacético), pH = 7,2 con CsOH, 295 mOsm kg<sup>-1</sup>. Con estas soluciones, las pipetas de registro tienen una resistencia de 2-3 MΩ. Empleando la técnica de fijación de voltaje en células enteras (Hamill *et al.* (1981) Pflügers Arch., 391: 85-100), se fija el voltaje de las células a -60 mV y se evocan respuestas de la corriente de control a 1 mM de glutamato. Se determinan entonces las respuestas a 1 mM de glutamato en presencia del compuesto de la prueba. En esta prueba, se considera que los compuestos son activos si, en una prueba de concentración de 10 μM o menos, producen un incremento mayor del 10% en el valor de la corriente evocada por 1 mM de glutamato.

Para determinar la potencia de los compuestos de la prueba, se incrementa la concentración del compuesto de la prueba, tanto en la solución de inmersión como coaplicado con glutamato, en saltos de media unidad logarítmica hasta que se vea el máximo efecto. Los datos recogidos de esta manera son aptos para la ecuación de Hill, que da un valor EC<sub>50</sub> indicativo de la potencia del compuesto de la prueba. La reversibilidad de la actividad del compuesto de prueba se determina evaluando las respuestas de 1 mM del glutamato de control. Una vez se restablecen las respuestas de control a la agresión del glutamato, se determina la potenciación de estas respuestas con 100 μM de ciclotiazida mediante su inclusión tanto en la solución de inmersión como en la solución contenedora de glutamato. De esta forma, puede determinarse la eficacia del compuesto de prueba con relación a la de la ciclotiazida. Los compuestos ejemplificados se testearon esencialmente como se ha descrito anteriormente, y se comprobó que tenía valores de EC<sub>50</sub> inferiores a 3,0 μM o iguales. Los siguientes compuestos se testearon esencialmente tal como se ha descrito anteriormente, y se descubrió que tenían la siguiente actividad:

EJEMPLO	EC <sub>50</sub> (μM)
56	0,151
73	0,145
11	0,720
51	2,463
77	0,445
72	0,188
46	0,977

Además, ciertos modelos de conducta animal en situaciones de desesperanza, que pueden ser puestos en práctica por una persona con dominio ordinario de la técnica para evaluar los compuestos de la presente invención, son predictivos de cara a la actividad antidepresiva en el hombre, como la Prueba de Nado Forzado y la Prueba de Suspensión por la Cola. For ejemplo, véase "Experimental Approaches to Anxiety and Depression", editado por J.M. Elliott *et al.*, (1992), John Wiley & Sons Ltd., capítulo 5, Behavioural Models of Depression, Porsolt y Lenegre, páginas 73-85.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan mediante procedimientos conocidos empleando ingredientes perfectamente conocidos y de fácil disponibilidad. Al fabricar las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo se mezclará habitualmente con un vehículo, o diluido por un vehículo, o incluido dentro de un vehículo, y puede presentarse en forma de recipiente de tipo cápsula, saquito, papel u otros. Cuando el vehículo hace de diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúe como vehículo, excipiente o medio del ingrediente activo. Las composiciones pueden presentarse en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas blandas o duras de gelatina, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles empaquetados.

Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen la lactosa, la dextrosa, la sacarosa, el sorbitol, el manitol, los almidones, la goma, la acacia, el fosfato cálcico, los alginatos, el tragacanto, la gelatina, el silicato cálcico, la celulosa microcristalina, la pirrolidona de polivinilo, la celulosa, el jarabe a base de agua, la celulosa de metilo, los hidroxibenzoatos de metilo y propilo, el talco, el estearato de magnesio y el aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, agentes humectadores, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para que proporcionen una liberación rápida, sostenida o demorada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos perfectamente conocidos en la técnica.

Es preferible que las composiciones se formulen en forma de dosis unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 300 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, y lo más preferible es que sea de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 mg de compuesto de la Fórmula I. La expresión "forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente separada adecuada como dosis unitaria para seres humanos y para otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico adecuado.

Tal como se usa en este documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, como, por ejemplo, un ratón, una cobaya, una rata, un perro o un ser humano. Se entiende que el paciente preferido es un humano.

Tal como se usan en este documento, los términos "tratar" o "tratamiento" significan ambos aliviar los síntomas, eliminar la causa, ya sea de forma temporal o permanente, o evitar o ralentizar la aparición de los síntomas del trastorno nombrado. Como tales, los procedimientos de esta invención abarcan tanto la administración terapéutica como la profiláctica.

Tal como se usa en este documento, la expresión "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto de la Fórmula I que sea efectiva, tras la administración de una dosis simple o múltiple a un paciente, para tratar al paciente que sufre el trastorno nombrado.

Una cantidad efectiva puede determinarse fácilmente por el diagnosticador que atienda el caso, por ser una persona experta en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad o dosis efectiva, el diagnosticador que atiende el caso considera varios factores, incluyendo (aunque no limitándose a ello) la especie del mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad o trastorno específico de que se trata; el grado de seriedad o severidad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del

## ES 2 314 932 T3

paciente individual; el compuesto concreto administrado; la forma de administración; las características de biodisponibilidad del preparado administrado; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

5 El compuesto de la Fórmula I puede ser administrado por varias vías, incluyendo las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal e intranasal. Alternativamente, el compuesto de la Fórmula I puede ser administrado por infusión continua. Una dosis diaria típica contendrá desde aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg del compuesto de la Fórmula I. Preferiblemente, las dosis diarias serán desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta  
10 aproximadamente 2 mg/kg.

En último término, las dosis de los productos farmacéuticos en las combinaciones expuestas aquí deben también ser establecidas por el médico responsable del caso, usando su conocimiento de los productos farmacéuticos, de las propiedades de los productos farmacéuticos en combinación tal como se determinan en los ensayos clínicos, y de las características del paciente, incluyendo las enfermedades distintas de aquella por la que el médico está tratando al  
15 paciente.

Los ingredientes inertes y la manera de formulación de las composiciones farmacéuticas adyuvantes son convencionales. Pueden emplearse aquí los procedimientos habituales de formulación usados en la ciencia farmacéutica. Pueden emplearse todos los tipos habituales de composiciones, incluyendo las tabletas, las tabletas masticables, las cápsulas, las soluciones, las soluciones parenterales, los nebulizadores o polvos, intranasales, tabletas, supositorios, parches transdérmicos y suspensiones. En general, las composiciones contienen desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50% de los componentes en total, dependiendo de las dosis deseadas y del tipo de composición que haya de usarse. Sin embargo, la cantidad de los compuestos se define mejor como la cantidad efectiva, es decir, la  
20 cantidad de cada compuesto que proporciona la dosis deseada al paciente necesitado de tal tratamiento.  
25

Por ejemplo, una formulación puede incluir un 1% de carboximetilcelulosa sodio, 0,25% de polisorbato 80, y 0,05% de antiespumante Dow Corning (1510-US en agua purificada) por vía oral. Para la administración intravenosa puede usarse una composición de 5% de Pharmasolve, 0,4% 1N NaOH, 94,6% de dextrosa al 5% en agua.  
30

35

40

45

50

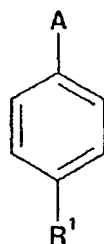
55

60

65

## REIVINDICACIONES

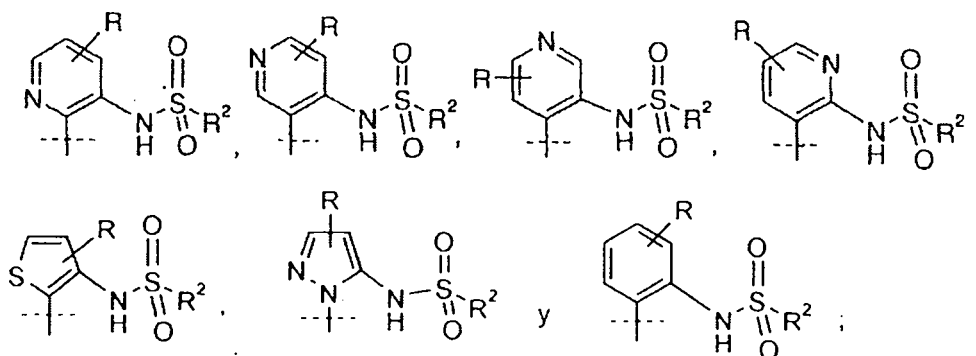
1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

en la que:

A se selecciona del grupo constituido por



R es H, halo, -COOH o -CH<sub>2</sub>COOH;

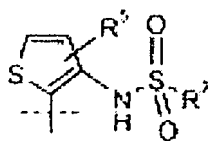
R<sup>1</sup> es fenilo sustituido opcionalmente con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo, ciano, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -COOH, -NHR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con -NHCH<sub>3</sub>, -N(SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, ciano, hidroxilo o tetrazol-5-ilo, -OCH<sub>2</sub>COOH, -SCH<sub>2</sub>COOH, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, tetrazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo; opcionalmente sustituido adicionalmente con un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por: halo, trifluorometilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CN, -OCH<sub>2</sub>CN, -NHSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y C(O)NHR<sup>4</sup>; opcionalmente sustituido adicionalmente con un tercer sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo y ciano; opcionalmente sustituido adicionalmente con un cuarto sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o dimetilamino;

R<sup>3</sup> es -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidrógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1, en el que A es



3. Un compuesto de la Reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es isopropilo.

4. El compuesto ácido 2-ciano-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 314 932 T3

5. El compuesto ácido 2-etoxi-4'-[3-(propano-2-sulfonilamino)-tiofeno-2-ilo]-bifenilo-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

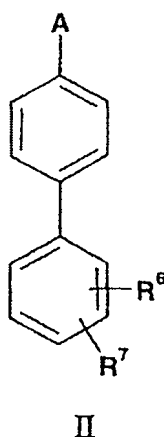
6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de la Fórmula I para su uso como producto farmacéutico.

8. Un compuesto de la Fórmula I para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

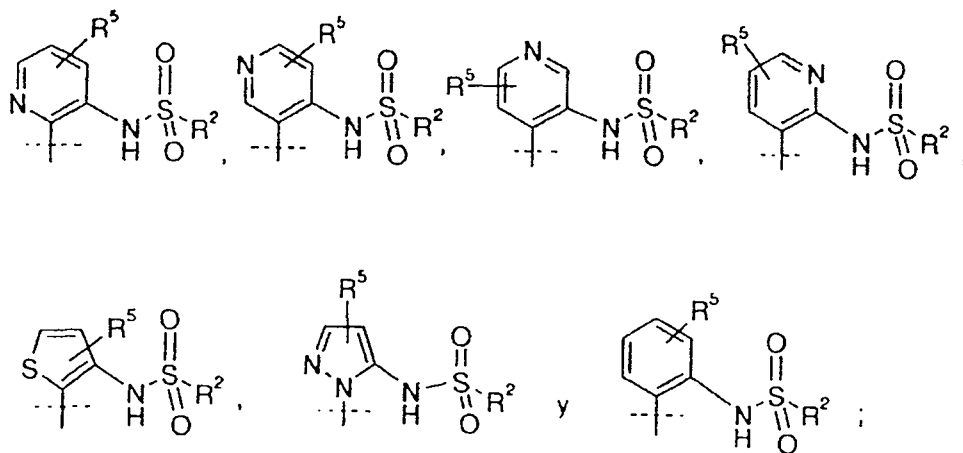
9. Un compuesto de la Fórmula I para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

10. Un compuesto de la Fórmula II:



en la que:

A se selecciona del grupo constituido por



$R^2$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$  o dimetilamino;

$R^5$  es H, halo,  $-COOR^8$  o  $-CH_2COOR^8$ ;

$R^6$  es H, ciano, alcoxi  $C_1$ - $C_4$ , halo, hidroxilo, trifluorometilo o metiltilio;

$R^7$  es  $-COOR^9$ ,  $-C(O)CH_2CH_2COOR^9$ ,  $-OCH_2COOR^9$ ,  $-SCH_2COOR^9$  o alquilo  $C_1$ - $C_2$  sustituido con  $-COOR^9$ ;

$R^8$  y  $R^9$  son seleccionados independientemente cada uno entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo  $C_1$ - $C_4$ , a condición de que al menos uno de entre  $R^8$  y  $R^9$  no sea hidrógeno; o una de sus sales de adición de base.