



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 537**

51 Int. Cl.:

C07D 307/82 (2006.01) **C07D 333/66** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) **C07D 409/04** (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01) **A61K 31/343** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03709265 .7**

86 Fecha de presentación : **21.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1487813**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

54

Título: **Derivados de benzofurano y benzotiofeno útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.**

30

Prioridad: **22.02.2002 US 359011 P**
31.07.2002 US 399886 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73

Titular/es: **Bayer Pharmaceuticals Corporation**
400 Morgan Lane
West Haven, Connecticut 06516, US

72

Inventor/es: **Zhang, Chengzhi;**
Burke, Michael;
Chen, Zhi;
Dumas, Jacques;
Fan, Dongping;
Fan, Jianmei;
Hatoum-Mokdad, Holia;
Jones, Benjamin, D.;
Ladouceur, Gaetan;
Lee, Wendy y
Phillips, Barton

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 271 537 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

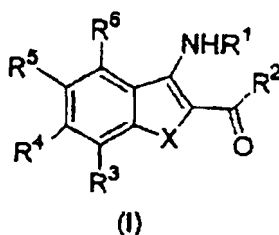
Derivados de benzofurano y benzotiofeno útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de benzofurano y benzotiofeno, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y al uso de esos compuestos y/o composiciones para tratar trastornos hiperproliferativos.

10 **Descripción de la invención****Compuestos de la invención**

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I)



25 en la que

X se selecciona de O y S;

30 R¹ se selecciona de H, alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquilo(C₁-C₆), y benzofilo;

R² se selecciona de

35 fenilo y naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de OH, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₆), halógeno-alcoxi (C₁-C₆), C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁C(O)R^A, y NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁C(O)OR^B,

40 un heterociclo seleccionado de un heterociclo de 6 miembros, un heterociclo de 5 miembros y un heterocíclico bicíclico condensado, estando cada heterociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de OH, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₆), halógeno-alcoxi (C₁-C₆), C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁C(O)R^A, y NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁C(O)OR^B,

45 R^A en cada caso es de forma independiente H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), NR^BR^B o alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con OH, C(O)R^B, halógeno, alcoxi (C₁-C₃), y NR^BR^B;

50 R^B en cada caso es de forma independiente H, cicloalquilo (C₃-C₆), y alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con OH, =O, alcoxi (C₁-C₆), NH-alquilo (C₁-C₃), N[alquilo(C₁-C₃)]₂, y NC(O)-alquilo(C₁-C₃),

y en el que R^B, cuando está unido a un átomo de N, en cada caso es alquilo (C₁-C₄), y entonces los 2 grupos alquilo (C₁-C₄) considerados junto con el átomo de N al que están unidos, se pueden juntar para formar un anillo saturado,

55 y en el que R^B y R^B junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo de morfolinilo o un anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido en el átomo de N disponible con alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con OH, =O, NH₂, alcoxi (C₁-C₆), NH-alquilo(C₁-C₃) o N[alquilo(C₁-C₃)]₂,

y con la condición de que cuando R^B está unido a S(O) o a S(O)₂, no puede ser H;

60 R³ se selecciona de H, OH, CN, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₃) y halógeno-alcoxi (C₁-C₃);

R⁴ se selecciona de

65 piperonilo,

ES 2 271 537 T3

Y en el que

Y es un heterociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de =O, N-óxido, H, CN, NO₂, halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₆), OH, halógeno-alcoxi (C₁-C₆), C(O)OR^B, C(NH)NR^BR^B, NR^BR^B, S(O)₀₋₂R^B, S(O)₂NR^BR^B,

alcoxi (C₁-C₆), estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de OH, NR^BR^B, y alcoxi (C₁-C₃),

NR^CR^C en el que

R^C se selecciona de R^B, C(O)R^B, y S(O)₂R^B,

C(O)R^D en el que

R^D se selecciona de R^A, cicloalquilo (C₃-C₆), Z y N[alquil(C₁-C₃)]Z en los que Z en cada caso es un heterociclo opcionalmente sustituido de forma independiente con CN, =O, OH, N-óxido, NO₂, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), halógeno-alcoxi (C₁-C₃), halógeno-alquilo (C₁-C₃), S(O)₂R^B, S(O)₂NR^BR^B, NR^BR^B, C(O)R^A y alquilo (C₁-C₆),

estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con OH, C(O)R^B, alcoxi (C₁-C₃) y NR^BR^B;

NR^BR^E en el que

R^E se selecciona de C(O)R^A, C(O)R^B, S(O)₂R^B, S(O)₂NR^BR^B y C(O)[alquil(C₁-C₆)]Z en el que Z está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente,

alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con CN, OH, =O, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), C(O)R^A, NR^BR^B, NR^CR^C, NR^BR^E, C(NH)NR^BR^B, S(O)₀₋₂R^B, S(O)₂NR^BR^B, C(O)R^B, C(O)OR^B, Z, C(O)Z, y C(O)N[alquil(C₁-C₃)]Z, en los que Z en cada caso está opcionalmente sustituido de forma independiente como se ha descrito anteriormente,

fenilo y naftilo cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de

OH, CN, NO₂, halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₆), halógeno-alcoxi (C₁-C₆), C(O)OR^B, C(NH)NR^BR^B, NR^BR^B, S(O)₀₋₂NR^BR^B, Z, C(O)Z, en los que Z en cada caso está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente,

alcoxi (C₁-C₆), estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de OH, NR^BR^B, y alcoxi (C₁-C₃),

NR^CR^C en el que R^C se selecciona de R^B, C(O)R^B, y S(O)₂R^B,

C(O)R^D en el que R^D se selecciona de R^A, cicloalquilo (C₃-C₆), y N[alquil(C₁-C₃)]Z, en el que Z está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente,

NR^BR^E en el que R^E se selecciona de C(O)R^A, C(O)R^B, S(O)₂R^B, S(O)₂NR^BR^B y C(O)[alquil(C₁-C₆)]Z en el que Z está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente,

alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con CN, OH, =O, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), C(O)R^A, NR^BR^B, NR^BR^E, C(NH)NR^BR^B, S(O)₀₋₂R^B, S(O)₂NR^BR^B, C(O)R^B, C(O)OR^B, Z, C(O)Z, y C(O)N[alquil(C₁-C₃)]Z, en los que Z en cada caso está opcionalmente sustituido de forma independiente como se ha descrito anteriormente;

R⁵ y R⁶ se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, CN, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₃) y halógeno-alcoxi (C₁-C₃);

o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los términos y expresiones identificados antes tienen el siguiente significado en todo el documento:

La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el resto modificado de esta forma puede tener de ninguno hasta aproximadamente el número más alto de sustituyentes indicado. Cuando hay dos o más sustituyentes en cualquier resto, cada sustituyente se define de forma independiente de cualquier otro sustituyente, y por consiguiente, pueden ser iguales o diferentes.

ES 2 271 537 T3

La expresión “alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo alquilo como se describe a continuación, en el que cada átomo de C está unido a 0, 1, 2 ó 3 átomos de H, según sea adecuado, y cualquiera y hasta todos los átomos de H se pueden sustituir con un sustituyente citado, con la condición de que las combinaciones de sustituyentes citados den como resultado un compuesto químicamente estable.

Las expresiones “alquilo (C₁-C₆)”, “alquilo (C₁-C₄)” y “alquilo (C₁-C₃)” significan grupos carbonados saturados lineales o ramificados que tienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, 4 ó 6 átomos de C respectivamente. Dichos grupos incluyen, pero no se limitan, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, y similares.

Las expresiones “alcoxi (C₁-C₆)” y “alcoxi (C₁-C₃)” significan un grupo carbonado saturado lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ó 3 átomos de C, respectivamente, estando dicho grupo carbonado unido a un átomo de O. El átomo de O es el punto de unión del sustituyente alcoxi. Dichos grupos incluyen, pero no se limitan, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, y similares.

La expresión “cicloalquilo C₃-C₆” significa un grupo alquilo monocíclico saturado de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término “halógeno” significa un átomo seleccionado de Cl, Br, F y I, en el que se prefiere Cl, Br y F, y Cl y F son los más preferidos.

Las expresiones “halógeno-alquilo (C₁-C₆)” y “halógeno-alquilo (C₁-C₃)” significan un grupo carbonado saturado lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ó 3 átomos de C, respectivamente, que está sustituido con al menos 1 y hasta el perhalogenado (es decir, hasta 3 por átomo de C, según convenga) con átomos de Cl o F seleccionados en cada caso de forma independiente de cualquier otro átomo de Cl o F. Dichos grupos incluyen, pero no se limitan, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, fluorobutilo, 6-clorohexilo, y similares.

Las expresiones “halógeno-alcoxi (C₁-C₆)” y “halógeno-alcoxi (C₁-C₃)” significan un grupo carbonado saturado lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ó 3 átomos de C, respectivamente, estando dicho grupo carbonado unido a un átomo de O, y estando sustituido con al menos 1 y hasta el perhalogenado (es decir, hasta 3 por átomo de C, según convenga) de átomos de Cl o F seleccionados en cada caso de forma independiente de cualquier otro átomo de Cl o F. Dichos grupos incluyen, pero no se limitan, trifluorometoxi, triclorometoxi, pentafluoroetoxi, fluorobutoxi, 6-clorohexoxi, y similares.

La expresión “heterociclo de 6 miembros” significa un anillo aromático hecho de 6 átomos, 1, 2 ó 3 de los cuales son átomos de N, siendo el resto C, en el que el heterociclo está unido al núcleo de la molécula en cualquier átomo de C disponible y está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de C disponible con los sustituyentes citados. Dichos grupos incluyen piridina, pirimidina, piridazina y triazina, en todas sus formas isómeras posibles.

La expresión “heterociclo de 5 miembros” significa un anillo aromático hecho de 5 átomos y que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos, cada uno seleccionado de forma independiente de O, N y S, siendo el resto átomos de C, con la condición de que no puede haber más de 2 átomos de O en el heterociclo y cuando hay 2 átomos de O no deben ser adyacentes. Este heterociclo está unido al núcleo de la molécula en cualquier átomo de C disponible y está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de C o N disponible con los sustituyentes citados. Dichos grupos incluyen pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, y tetrazol, en todas sus formas isómeras posibles.

La expresión “heterociclo bicíclico condensado” significa un grupo que tiene de 9 a 12 átomos divididos en 2 anillos que están condensados entre sí por átomos de C adyacentes, en los que 1, 2 ó 3 de los átomos restantes son heteroátomos, cada uno seleccionado de forma independiente de N, O y S. Los heteroátomos pueden estar situados en cualquier posición disponible en el resto bicíclico condensado con la condición de que no puede haber más de 2 átomos de O en cualquier heterociclo bicíclico condensado, y cuando hay 2 átomos de O presentes, no deben ser adyacentes. Al menos uno de los dos anillos condensados debe ser aromático. El otro anillo, si no estuviera condensado con el anillo aromático, puede ser aromático, parcialmente saturado o saturado. Un anillo aromático está siempre unido al núcleo de la molécula por cualquier átomo de C disponible. El heterociclo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido en cualquiera de los átomos de C disponibles con los sustituyentes citados. Dichos grupos incluyen biciclos 5-5, 5-6 y 6-6 condensados, en los que uno de los anillos es uno de los heterociclos descritos antes y el segundo anillo es benceno u otro heterociclo incluyendo, pero sin limitar, cromano, cromeno, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, purina, indol, indazol, isoindol, indolizina, cinolina, pteridina, isoindol, tienofurano, imidazotiazol, ditianaftaleno, benzoxazina, piperonilo, y similares.

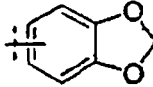
La expresión “Y es un heterociclo” significa un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene aproximadamente 5 ó 6 átomos, 1, 2 ó 3 de los cuales se seleccionan de forma independiente de N, O y S, siendo el resto átomos de C, con la condición de que no puede haber más de 2 átomos de O en cualquier heterociclo. Cuando hay 2 átomos de O en el heterociclo, no deben ser adyacentes. El heterociclo está unido al núcleo de la molécula por cualquier átomo de C disponible, o excepto cuando el heterociclo es piridilo, por cualquier átomo de N disponible. Está opcionalmente sustituido con los sustituyentes citados en cualquier átomo de C disponible, y excepto cuando el heterociclo es piridilo, en cualquier átomo de N disponible. Este heterociclo incluye furano, pirrol, imidazol, pira-

ES 2 271 537 T3

zol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furazano, pirrolidina, imidazolidina, imidazolina, pirazolina, piperidina, morfolina, oxatiazina, oxazina, triazina, piperizina, dioxazol, oxatiol, pirano, ditiol y similares.

La expresión “Z es un heterociclo” significa un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene aproximadamente 5 ó 6 átomos, 1, 2 ó 3 de los cuales se seleccionan de forma independiente de N, O y S, siendo el resto átomos de C, con la condición de que no puede haber más de 2 átomos de O en cualquier heterociclo. Cuando hay 2 átomos de O en el heterociclo, no deben ser adyacentes. El heterociclo está unido al núcleo de la molécula por cualquier átomo de C disponible, o excepto cuando el heterociclo es piridilo, por cualquier átomo de N disponible. Está opcionalmente sustituido con los sustituyentes citados en cualquier átomo de C disponible, y excepto cuando el heterociclo es piridilo, en cualquier átomo de N disponible. Este heterociclo incluye furano, pirrol, imidazol, pirazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furazano, pirrolidina, imidazolidina, imidazolina, pirazolina, piperidina, morfolina, oxatiazina, oxazina, triazina, piperizina, dioxazol, oxatiol, pirano, ditiol, y similares.

El término “N-óxido” significa que para los heterociclos que contienen un átomo de N sp^2 por lo demás no sustituido, el átomo de N puede llevar un átomo de O unido de forma covalente, es decir $-N(\rightarrow O)$. Los ejemplos de dichos heterociclos sustituidos con N-óxido incluyen N-óxidos de piridilo, N-óxidos de pirimidilo, N-óxidos de pirazinilo y N-óxidos de pirazolilo.

El término “piperonilo” significa un anillo de metilendioxfenilo de estructura , cuyo punto de unión es cualquier átomo de C aromático disponible.

Los compuestos de Fórmula I representativos se describen más adelante en el presente documento.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la posición y naturaleza de los diferentes sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (*R*) o (*S*) o configuración (*R,S*). En algunos casos, también puede haber asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los sustituyentes en el anillo también pueden estar presentes en forma *cis* o *trans*, y un sustituyente en un doble enlace puede estar presente en forma *Z* o *E*. Se pretende que todas dichas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos preferidos son los que tienen la configuración absoluta del compuesto de esta invención que produce la actividad biológica más deseable. Los isómeros separados, puros o parcialmente purificados o las mezclas racémicas de los compuestos de esta invención también están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

El uso de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención también está dentro del alcance de esta invención. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos de un compuesto de la presente invención que tienen propiedades aceptables para el uso terapéutico pretendido. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *y col.* “Pharmaceutical Salts,” *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.

Las sales representativas de los compuestos de esta invención incluyen sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos por medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, dichas sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, cinamato, ciclo-pentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. La expresión sales de adición de ácido también comprenden los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de esta invención. Los ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Las sales de bases incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas tales como dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo incluyendo sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estrearilo, haluros de aralquilo incluyendo bromuros de bencilo y fenetilo, y otros.

Los ésteres de compuestos de esta invención adecuados son ésteres farmacéuticamente aceptables tales como ésteres de alquilo, incluyendo ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o pentilo, y similares. Se pueden usar ésteres adicionales tales como de fenil-alquilo (C_1-C_5), aunque se prefiere éster de metilo.

Salvo que el contexto indique claramente lo contrario, cuando se usan en el presente documento las expresiones “compuestos de esta invención”, “compuestos de la presente invención” y similares, se pretende que incluyan las sales

y/o ésteres farmacéuticamente aceptables y químicamente factibles, así como todas las formas estereoisómeras de los compuestos aludidos.

Procedimiento para preparar los compuestos de la presente invención

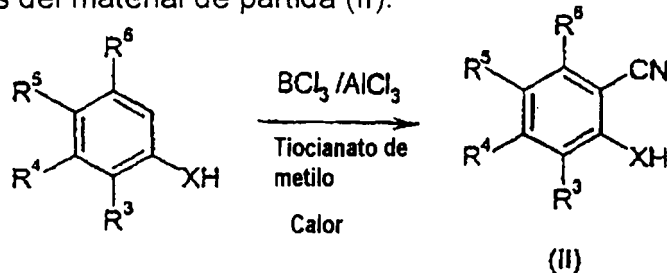
5 En general, los compuestos de esta invención se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas en la técnica, por procedimiento conocidos análogos a estos, y/o por los procedimientos descritos a continuación, usando materiales de partida que están disponibles comercialmente, que se pueden preparar según procedimientos químicos convencionales rutinarios o cuya síntesis se describe en el presente documento. El procedimiento particular para usar en la preparación de un compuesto de esta invención depende del compuesto específico deseado. Factores tales como si la amina está sustituida o no, la selección de los sustituyentes específicos posibles en diferentes posiciones en la molécula y similares, juega un papel cada uno en la ruta a seguir. Un experto en la materia reconoce fácilmente estos factores.

15 Los derivados de benzofurano y benzotiofeno de Fórmula (I) en general se preparan, pero no se limita, por los procedimientos indicados a continuación en los Esquemas de reacción 1 y 2.

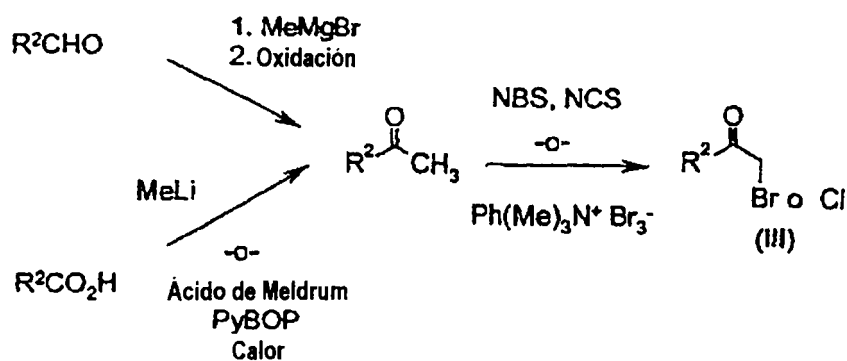
20 En el Esquema de reacción 1, el producto final de benzofurano o benzotiofeno de Fórmula (I) en la que R¹ es H, se puede sintetizar directamente por la condensación de un 2-cianofenol sustituido de forma adecuada (fórmula (II), en la que X = O) o 2-cianotiofenol (fórmula (II), en la que X = S) con una 1-aryl-2-halogenoetana de fórmula (II) adecuada. En general, la reacción se facilita mediante una base, tal como carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato de sodio o DBU, en un disolvente tal como DMF o MeCN, y a temperaturas entre temperatura ambiente y 100°C para dar el producto final de fórmula (I)

Esquema de reacción 1

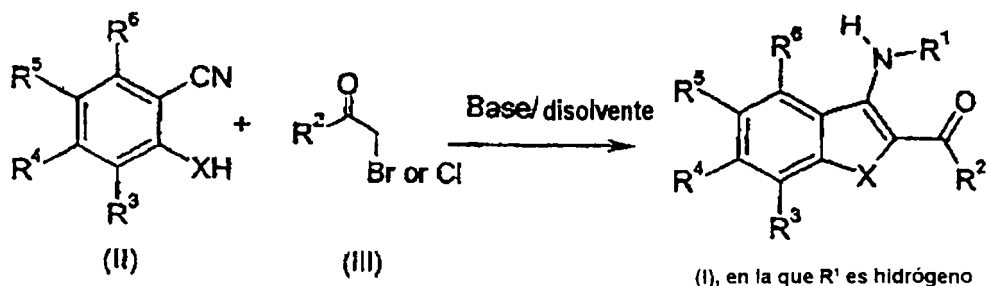
Síntesis del material de partida (II):



Síntesis del material de partida (III):

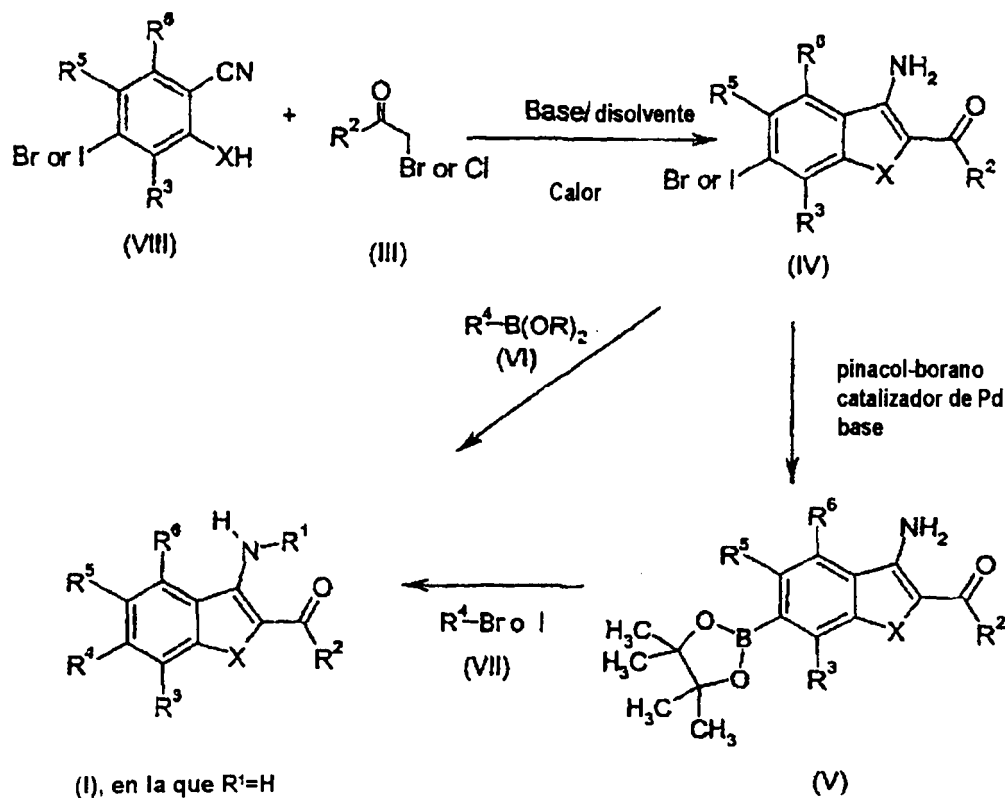


Síntesis de (I) a partir de (II) y (III):



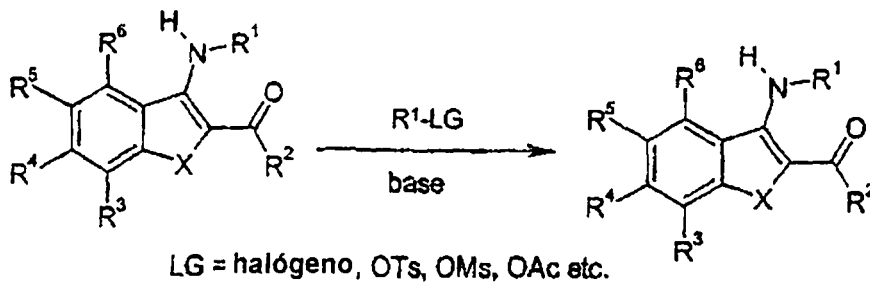
Alternativamente, cuando el fenol o tiofenol de partida no se puede conseguir fácilmente, se puede usar el procedimiento indicado en el Esquema de reacción 2, en el que los benzofuranos y benzotiofenos intermedios de fórmulas (IV) o (V) se preparan primero de una forma análoga y después se convierten en el producto final (I) por reacciones de acoplamiento de Suzuki. Así el halógenobenzofurano o halógenobenzotiofeno (IV) se deja reaccionar con un éster de boronato de fórmula (VI) en presencia de un catalizador de Pd y una base, o se convierte en el éster de boronato de fórmula (V), y después se acopla con el compuesto halogenado de fórmula (VII) en condiciones similares. Los materiales de partida (II), (III), (VI) y (VII) en general están disponibles comercialmente o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica e ilustrados a continuación en los ejemplos preparativos.

Esquema de reacción 2



Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es H, preparados por el Esquema de reacción 1 o Esquema de reacción 2 se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es distinto de H, como se muestra en el Esquema de reacción 3. Por ejemplo, el tratamiento con una base y un agente alquilante tal como yoduro de metilo o sulfato de metilo proporciona compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es alquilo. De la misma forma, el tratamiento con una base y un agente de acilación tal como cloruro de acetilo o cloruro de benzoilo, da compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es acetilo o benzoilo.

Esquema de reacción 3



(I), en la que R¹ es hidrógeno (I), en la que R¹ es alquilo o acilo

Hay que entender que los sustituyentes sensibles o reactivos unidos a los productos intermedios o a los compuestos de fórmula I pueden necesitar ser protegidos y desprotegidos durante las preparaciones descritas antes. En general se

pueden añadir y eliminar grupos protectores por procedimientos convencionales conocidos en la técnica [véase, p. ej., T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley; New York, (1999)].

Las variaciones de los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente usando los procedimientos descritos antes y a los que se hace referencia a continuación, o por otros procedimientos químicos convencionales conocidos en la técnica, usando los materiales de partida o compuestos intermedios adecuados que se pueden conseguir fácilmente y/o se describen en el presente documento.

En general, una sal de un compuesto de esta invención deseada se puede preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto por medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una sal deseada haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre o ácido libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o base orgánica o inorgánica adecuada, respectivamente, y aislando la sal así formada. En caso de los compuestos básicos, por ejemplo, la base libre se trata con HCl anhidro en un disolvente adecuado tal como THF, y la sal se aísla en forma de una sal de clorhidrato. En el caso de compuestos ácidos, las sales se pueden obtener por ejemplo, por tratamiento del ácido libre con amoniaco anhidro en un disolvente adecuado tal como éter y posterior aislamiento de la sal de amonio. Estos procedimientos son convencionales y serán fácilmente evidentes para un experto en la materia.

Los compuestos de esta invención se pueden esterificar por una variedad de procedimientos convencionales que incluyen hacer reaccionar el anhídrido, ácido carboxílico o cloruro de ácido adecuados con el grupo alcohol de un compuesto de esta invención. El anhídrido adecuado se hace reaccionar con el alcohol en presencia de una base para facilitar la acilación, tal como 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno o N,N-dimetilaminopiridina. O se puede hacer reaccionar un ácido carboxílico adecuado con el alcohol en presencia de un agente deshidratante tal como dicitclohexilcarbodiimida, 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida u otros agentes deshidratantes solubles en agua que se usan para dirigir la reacción mediante eliminación de agua, y opcionalmente, un catalizador de acilación. La esterificación también se puede realizar usando el ácido carboxílico adecuado en presencia de anhídrido trifluoroacético, y opcionalmente piridina, o en presencia de N,N-carbonildiimidazol con piridina. La reacción de un cloruro de ácido con el alcohol se puede llevar a cabo con un catalizador de acilación tal como 4-DMAP o piridina.

Un experto en la materia sabrá fácilmente como llevar a cabo satisfactoriamente estos así como otros procedimientos de esterificación de alcoholes.

La purificación de los isómeros y separación de mezclas isómeras de un compuesto de fórmula (I) se pueden llevar a cabo por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar más los compuestos de la invención y su preparación, pero no debe considerarse que limiten la invención de ninguna forma.

Ejemplos preparativos de la invención

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (^1H) se midieron con un espectrómetro GN-Omega 300 (300 MHz) de General Electric con Me_4Si (δ 0,00) o disolvente protonado residual (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) como patrón. Los espectros de RMN de carbono (^{13}C) se midieron con un espectrómetro GN-Omega 300 (75 MHz) de General Electric con disolvente (CDCl_3 δ 77,0; $\text{d}_3\text{-MeOD}$; δ 49,0; $\text{d}_6\text{-DMSO}$ δ 39,5) como patrón.

Las separaciones quirales se llevaron a cabo usando una columna de HPLC Chiracel[®] AD disponible comercialmente, eluyendo con un gradiente de isopropanol en hexano (de 1% a 15%) con adición de ácido trifluoroacético al 0,1%.

Abreviaturas

Cuando se usan las siguientes abreviaturas en el presente documento, tienen el siguiente significado:

55	ADDP	1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DMF	N,N-Dimetilformamida
60	DMSO	Dimetilsulfóxido
	AE	Análisis elemental
65	ES	Electropulverización
	Et	Etilo

ES 2 271 537 T3

	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOAc	Acetato de etilo
5	CG-EM	Cromatografía de gases - espectrometría de masas
	HEX	Hexanos
10	CL-EM	Cromatografía líquida/Espectroscopía de masas
	Me	Metilo
	MeCN	Acetonitrilo
15	MeOH	Metanol
	MPLC	Cromatografía líquida de presión media
20	NCS	N-clorosuccinimida
	RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II)
25	Ph	Fenilo
	PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
30	RT	Tiempo de retención (HPLC)
	R _f	Factor de retención en TLC
	t.a.	Temperatura ambiente
35	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en capa fina

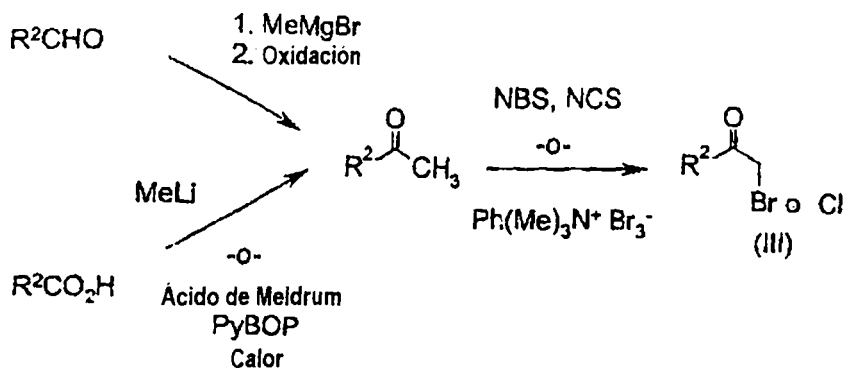
Preparación de los materiales de partida y productos intermedios

Procedimiento general A

2-halógeno-1-arilcetonas (III)

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se muestra en el Esquema de reacción para el procedimiento general A, y como se describe en uno o más de los siguientes Ejemplos.

Esquema de reacción para el procedimiento general A

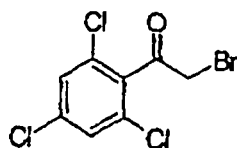


ES 2 271 537 T3

Ejemplo 1

Procedimiento A-1

5 Preparación de 2-bromo-1-(2,4,6-triclorofenil)etanona

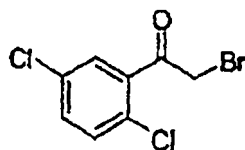


15 Una mezcla de 1,3,5-triclorobenceno (10,0 g, 55,1 mmol), bromuro de 2-bromoacetilo (5,0 ml, 57,8 mmol, 1,05 eq), y cloruro de aluminio (7,7 g, 57,8 mmol, 1,05 eq) se calentó sola a 80°C en atmósfera de argón durante 17 h hasta que se formó un precipitado negro. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la masa negra resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml). Se añadió agua (200 ml) lentamente a 0°C para inactivar la reacción y se separaron las
20 capas bifásicas. Después la capa orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera (1 x 150 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a vacío. La recristalización en hexanos dio 11,5 g (69,3%) de 2-bromo-1-(2,4,6-triclorofenil)etanona en forma de un sólido blanco esponjoso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,86 (s, 2H), 4,78 (s, 2H); R_f = 0,28, etil acetato - hexano al 2%.

25 Ejemplo 2

Procedimiento A-2a

30 Preparación de 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona

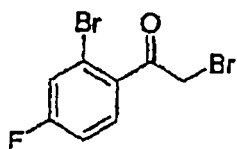


35 Se añadió a 2,5-dicloroacetofenona (5,0 g, 26,45 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (53 ml) en atmósfera de argón bromuro de feniltrimetilamonio (9,94 g, 26,45 mmol, 1,0 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró y se volvió a disolver en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (1 x 150 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a vacío. La purificación usando cromatografía
40 MPLC (Biotage) dio 3,47g (52,5%) de 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,93 (dd, J = 2,1 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,61 a 7,60 (m, 2H), 4,86 (s, 2H).

Ejemplo 3

Procedimiento A-2b

50 Preparación de 2-Bromo-1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona



60 Este compuesto se preparó a partir de 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona (2,5 g, 11,52 mmol) de la forma descrita para la 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)-etanona (Ejemplo A-2), dando 2,14 g (63%) de 2-bromo-1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,57 (dd, J = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8, 2Hz, 1H), 7,21 (m. 7,21-7,14, 1H), 4,51 (s, 2H); TLC R_f = 0,38, acetato de etilo-hexanos al 15%.

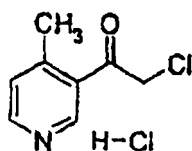
65

Ejemplo 4

Procedimiento A-3

5 Preparación de clorhidrato de 2-cloro-1-(4-metil-3-piridinil)etanona

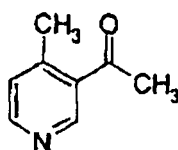
10



15 Etapa 1

Preparación de 1-(4-metil-3-piridinil)etanona

20



25

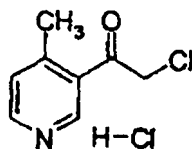
Una solución de 3-acetilpiridina (100 g, 0,82 mol), sulfuro de dimetilo (400 ml, 5,4 mol) y yoduro de cobre (I) (7,94 g, 0,041 mol) en THF anhidro (2 litros) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se añadió cloroformiato de fenilo (0,4 ml, 0,82 mol) produciendo un precipitado marrón oscuro. Después de 30 min, la mezcla se enfrió por debajo de -21°C y se añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno-THF 3:1, 586 ml, 0,82 mol) en 50 min, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de -15°C . A medida que la mezcla se convirtió en una solución el color se aclaró; se formó un precipitado verde lima cerca del final de la adición, pero se volvió a disolver tras completarse. La mezcla se agitó y se dejó calentar lentamente; después de 2 h se había calentado a $8,8^{\circ}\text{C}$. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico (500 ml); después de agitar 10 min, la mezcla se vertió en un embudo de separación con agua (500 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (500 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y después se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexano-EtOAc para dar 134,3 g (63,7%) de la dihidropiridina intermedia.

Se añadió una solución de la dihidropiridina intermedia (0,52 mol) en diclorometano (100 ml) a una suspensión agitada de azufre (16,67 g, 0,52 mol) en decalina y se calentó lentamente a reflujo con un barrido de argón. Después de calentar a reflujo 1 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. Después de eluir la decalina con hexano, la elución con un gradiente de hexano-éter dietílico dio 49,4 g (70,3%) de la 1-(4-metil-3-piridinil)etanona deseada en forma de un aceite marrón-rojizo: TLC R_f 0,19 (éter dietílico); TLC R_f 0,14 (hexano-EtOAc 1:1); RMN ^1H (CD_2Cl_2) δ 8,9(s, 1H), 8,5(d, 1H), 7,2(dd, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); CG-EM 135 (M^+).

45 Etapa 2

Preparación de clorhidrato de 2-cloro-1-(4-metil-3-piridinil)etanona

50



55

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso 1-(4-metil-3-piridinil)etanona (10,0 g, 74,1 mmol) en 90 ml de Et_2O . A esta solución se añadieron 88,9 ml de $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 1 M (1,2 eq, 88,9 mmol) con agitación y la solución se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente, momento en el que el precipitado se filtró y se lavó con Et_2O . Después el sólido se secó a vacío a aproximadamente 60°C . Después, esta sal de HCl (12 g, 70,0 mmol) se disolvió en 70,0 ml de $\text{HCl}/\text{ácido acético}$ 1 M donde se habían añadido 9,34 g (1 eq, 70,0 mmol) de N-clorosuccinimida (NCS) y la reacción se dejó agitar en atmósfera de argón a temperatura ambiente toda la noche. En ese momento, se añadieron 300 ml de Et_2O dando como resultado un precipitado de color hueso. Este se dejó agitar durante 1 h, momento en el que se filtró el sólido y se aclaró con Et_2O para proporcionar 12,0 g (83%) del clorhidrato de 2-cloro-1-(4-metil-3-piridinil)etanona deseado. CG/EM RT = 6,60 min; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,51 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,06 (s, 1H); [M^+] 169 (95%).

60

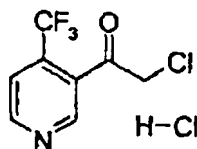
65

ES 2 271 537 T3

Ejemplo 5

Procedimiento A-4

5 Preparación de clorhidrato de 2-cloro-1-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]etanona



Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se pusieron 3,0 g de ácido 4-trifluoronicotínico (15,7 mmol, 1 eq.) en 100 ml de THF. A este se añadieron 5,3 ml (3,8 g, 37,7 mmol, 2,4 eq.) de trietilamina y 9,8 g (18,8 mmol, 1,2 eq.) de PyBOP. Esto se dejó agitar durante 10 min a temperatura ambiente y se añadieron 2,7 g de ácido de Meldrum (18,8 mmol, 1,2 eq.) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche (18 h).

En ese momento, se añadieron 30 ml de HCl (ac) 1 M y la reacción pasó inmediatamente de naranja a púrpura. Después esta se calentó durante 18 h gradualmente pasando de púrpura a amarillo.

Después la reacción se hizo básica con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por BIOTAGE (EtOAc/Hex al 35%) para proporcionar el 4-trifluorometilnicotinato de metilo, 1,84 g (62%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. TLC $R_f = 0,57$ (EtOAc:Hex al 50%).

Etapa 2

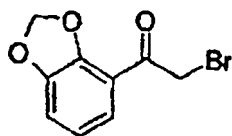
En un matraz de 100 ml se pusieron 1,84 g (9,7 mmol, 1 eq.) de 4-trifluorometilnicotinato de metilo en 25 ml de HCl 1 M en CH_3COOH . Después se añadieron a este 1,3 g de NCS (9,7 mmol, 1 eq.) y la reacción se dejó agitar toda la noche (18 h).

Después la mezcla se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 500 ml y a este se añadieron 300 ml de HCl 2 M en Et_2O con agitación. Esto dio como resultado un precipitado blanco que después se filtró para proporcionar 1,2 g (49%) del clorhidrato de 2-cloro-1-[4-(trifluorometil)-3-piridinil]etanona en forma de un sólido blanco. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 5,19 (s, 2H).

Ejemplo 6

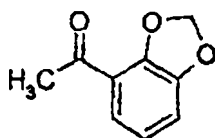
Procedimiento A-5

Preparación de 1-Benzo[1,3]dioxol-4-il-2-bromo-etanona



Etapa 1

Preparación del material de partida 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-etanona



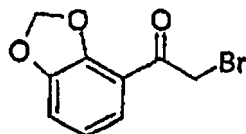
Una solución de MeMgBr en THF (1 M, 50 ml, 50 mmol, 1,5 eq) se diluyó con 50 ml de THF y se enfrió a -10°C . Se añadió lentamente una solución de benzo[1,3]dioxol-4-carboxaldehído (5,0 g, 33,3 mmol) en 50 ml de THF, y la reacción se dejó agitar durante 1 h. Después la mezcla de reacción se inactivó vertiéndola en 500 ml de solución saturada de cloruro amónico enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con éter. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron a través de un tapón de gel de sílice antes de concentrarlas a vacío, proporcionando 4,9 g de un sólido blanco. Una mezcla de este sólido (2,0 g, 12,0 mmol) y MnO_2 (10,5 g, 120,4 mmol, 10,0 eq) en 75 ml

ES 2 271 537 T3

de éter dietílico se agitó vigorosamente durante 48 h. Después la mezcla de reacción se filtró primero a través de gel de sílice, y después a través de una frita de $0,46\ \mu\text{m}$ antes de concentrarla a vacío para proporcionar 2,1 g de un sólido de color hueso. La purificación por MPLC (Biotage) usando un gradiente de hexano-acetato de etilo proporcionó 1,47 g (74%) de 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-etanona en forma de un sólido de color hueso. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (dm, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8 Hz, 1H), 6,08 (s, 2 H), 2,59 (s, 3H); TLC R_f = 0,18, acetato de etilo-hexanos al 25%.

Etapa 2

Preparación del producto intermedio 1-Benzo[1,3]dioxol-4-il-2-bromo-etanona

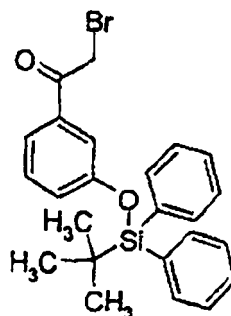


Este compuesto se preparó a partir de la 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-etanona (2,15 g, 13,1 mmol) de la forma descrita para la 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona (Ejemplo I-2), proporcionando 1,54 g (48%) de 1-benzo[1,3]dioxol-4-il-2-bromo-etanona en forma de un sólido de color hueso. RMN ^1H (CD_2Cl_2) δ ; 7,41 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 8,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,55 (s, 2H). TLC R_f = 0,28, acetato de etilo-hexanos al 15%.

Ejemplo 7

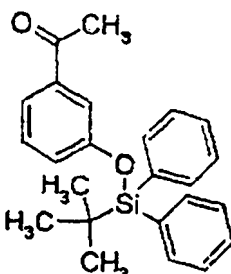
Procedimiento A-6

Preparación del material de partida 2-bromo-1-[3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-fenil]etanona



Etapa 1

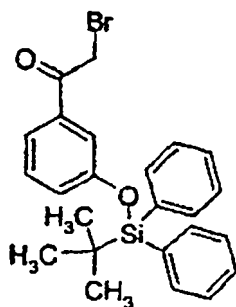
Preparación de 1-[3-(*tert*-butil-difenilsilanilo)fenil]etanona



Se añadió a 1-(3-hidroxi-fenil)etanona (3,3 g, 24,2 mmol) y *tert*-butilclorodifenil-silano (7,3 g, 26,7 mmol, 1,1 eq) en diclorometano anhidro (50 ml) a 0°C , dimetilaminopiridina (296 mg, 2,42 mmol, 0,1 eq) y trietilamina (2,69 g, 26,7 mmol, 1,1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 8,7 g (95,8%) de producto bruto. RMN ^1H (Acetona- d_6) δ 7,78 (m, 5H), 7,56 a 7,38 (m, 7H), 7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,12 (s, 9H); EM-ES (MH^+ = 375); R_f = 0,90 (acetato de etilo - hexano al 30%).

Etapa 2

Preparación de: 2-bromo-1-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)fenil]-etanona



Este compuesto se preparó a partir de 1-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)fenil]-etanona (8,7 g, 23,23 mmol) de la forma descrita para la 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona, dando 10,2 g (96,8%) de un aceite transparente. RMN ¹H (Acetona-d₈) δ 7,78 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 7,50 a 7,40 (m, 7H), 7,22 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); R_f = 0,92 (acetato de etilo - hexano al 30%).

Este material se usó como la forma protegida en la síntesis del Ejemplo 104; durante la etapa de formación del benzofurano se produjo la desililación.

Procedimiento general H

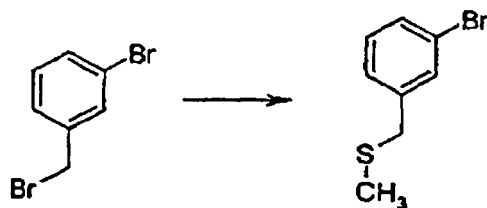
Preparación de los productos intermedios (VI) y (VII)

Los haluros de arilo (VII), los ácidos arilborónicos o los arilboronatos (VI) usados para preparar los compuestos de fórmula (I) en esta invención (véase los procedimientos B, C, D y G a continuación) estaban disponibles comercialmente o se prepararon por uno o más procedimientos descritos en los siguientes Ejemplos. Los haluros de arilo (VII) preparados por los procedimientos descritos en lo sucesivo, posteriormente se pueden usar directamente como materiales de partida para los procedimientos generales B, C-1, D-1 y D-3 descritos a continuación, o se pueden convertir en los correspondientes boronatos de fórmula (VI) usando los procedimientos descritos en la etapa 1 del Ejemplo C-2 y D-2 y se usaron como se describe en el procedimiento general.

Ejemplo 8

Procedimiento H-1

Preparación de 1-Bromo-3-metilsulfanilmetil-benceno



Se añadió tiometóxido de sodio (0,616 g, 8,8 mmol) a DMF (8 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió 1-bromo-3-bromometil-benceno (2 g, 8 mmol). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 18 h. Después la mezcla se vertió en agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La solución se concentró a vacío para dar el producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo -hexanos al 5%) para dar 1,3 g (68,5%) de 1-bromo-3-metilsulfanilmetil-benceno en forma de un producto puro. RMN ¹H (cloruro de metileno-d₂) δ 7,48-7,47 (m, 1H), 7,392 (dt, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,28-7,207 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,99 (s, 3H); CL-EM RT: 3,70, [M+H]⁺: 354,1.

Ejemplo 9

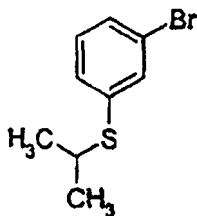
Procedimiento H-2

5 Preparación de alquil-aril-tioéteres

Preparación de 1-Bromo-3-isopropilsulfanil-benceno

10

15



20

25

Se añadió 3-bromobenzenotiol (1 g, 5,3 mmol) a acetona (25 ml). Después se añadió carbonato potásico (1,46 g, 10,58 mmol) y 2-yodopropano (117 g, 6,88 mmol). Estos se calentaron a reflujo durante 5 h. Después la reacción se enfrió a t.a. y se filtró a través de una almohadilla de Celita. Después la capa orgánica se concentró a vacío y se recogió en éter, momento en el que se formó un precipitado blanco. Después la capa orgánica se volvió a filtrar a través del mismo tapón de Celita y se concentró a vacío para proporcionar 1,14 g (93,17%) de 1-bromo-3-isopropilsulfanil-benceno en forma de un aceite. RMN ¹H (cloruro de metileno-d₂) δ 7,54 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,18 (t, J=7,9 Hz, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 1,31 (d, J= 6,1Hz, 6H); CL-EM RT: 4,15, [M+H]⁺: 233,2.

Ejemplo 10

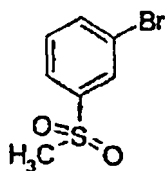
30

Procedimiento H-3

Preparación de 1-Bromo-3-metilsulfinil-benceno

35

40



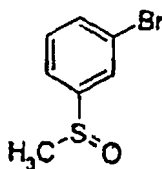
45

Etapa 1

Preparación de 1-Bromo-3-metanosulfinil-benceno

50

55



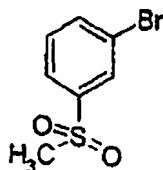
60

Se añadió 3-bromotioanisol (0,5 g, 2,46 mmol) a cloruro de metileno (12 ml) y se enfrió a 0°C. A este se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,467 g, 2,71 mmol). El m-CPBA no se disolvió completamente. La mezcla se agitó toda la noche. La reacción se inactivó con una solución saturada de tiosulfato de sodio (30 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), y se secaron con sulfato de sodio. Después la capa orgánica se concentró para dar 0,912 g (81%) de 1-bromo-3-metanosulfinil-benceno. RMN ¹H (cloruro de metileno-d₂) δ 7,83 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,9 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H); CL-EM RT: 1,28, [M+H]⁺: 219,0.

65

Etapa 2

Preparación de 1-Bromo-3-metanosulfonyl-benceno

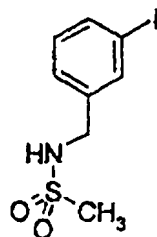


Se añadió 3-bromotioanisol (8,7 g, 43 mmol) a cloruro de metileno (125 ml) enfriado a 0°C. A estos se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (22,2 g, 129 mmol). El m-CPBA no se disolvió completamente. La mezcla se agitó toda la noche. La reacción se inactivó con una solución saturada de tiosulfato de sodio (150 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (75 ml), y se secaron con sulfato de sodio. Después la capa orgánica se concentró para dar 9,89 g (97%) de 1-bromo-3-metanosulfonyl-benceno. RMN ¹H (cloruro de metileno-d₂) δ 8,09 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 19,2, 7,8 Hz, 2H), 7,50 (t, J=8,2 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H); CG-EM RT: 6,49, [M+H]⁺: 236,0.

Ejemplo 11

Procedimiento H-4

Preparación de N-(3-yodo-bencil)-metanosulfonamida

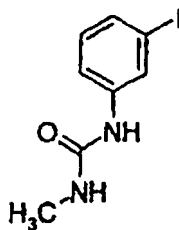


Una mezcla de 3-yodobencilamina (1,0 g, 4,29 mmol) y cloruro de metanosulfonylo (0,35 ml, 4,51 mmol, 1,05 eq) en piridina anhidra (2,1 ml) se agitó a 50°C en atmósfera de argón durante 3 días. La reacción enfriada se inactivó con HCl 1 N y se diluyó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 25%. La cristalización en diclorometano - éter - hexano dio 1,307g (97,9%) del producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,68 (s, 1H), 7,60 (ddd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 1,8 Hz, 3H); CL-EM (ES MH⁺ = 264, RT= 2,39 min); R_f = 0,48 (acetato de etilo - hexano al 50%).

Ejemplo 12

Procedimiento H-5

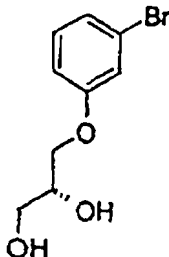
Preparación de 1-(3-yodo-fenil)-3-metil-urea



Una mezcla de 3-yodoanilina (1,0 g, 4,57 mmol) e isocianato de metilo (0,29 ml, 5,02 mmol, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida anhidra (3,0 ml) se agitó a 100°C en atmósfera de argón durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida y el aceite bruto se cristalizó en éter - hexano para dar 732,5 mg (58,1%) del producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 7,93 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,04 (d ancho, J = 4,8 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 5,4 Hz, 3H); R_f = 0,23 (acetato de etilo - hexano al 50%).

Ejemplo 13

Procedimiento H-6

5 Preparación de (*R*)-3-(3-bromo-fenoxi)-propano-1,2-diol

10

15

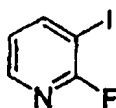
A 3-bromofenol (1,0 g, 5,78 mmol) y (*R*)-(+)-glicidol (428 mg, 5,78 mmol, 1,0 eq) en etanol (50 ml) se añadió trietilamina (29 mg, 0,29 mmol, 0,05 eq), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida, y el producto bruto se purificó en el MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 30% para dar el diol en forma de un sólido blanco (1,20 g, 84,0%). RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 7,23 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (m, 2H); R_f = 0,12 (acetato de etilo - hexano al 30%).

25

Ejemplo 14

Procedimiento H-7

30 Preparación de 2-fluoro-3-yodo-piridina



35

A una solución de n-butil-litio en hexanos (40,14 ml, 1,6 M) en atmósfera de argón a -78°C se añadió diisopropilamina (6,5 g, 64,2 mmol, 1,0 eq). Después de agitar durante 30 min a -78°C, se añadió una solución de 2-fluoropiridina (6,23 g, 64,2 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 4 h. Después se añadió yodo (16,3 g, 64,2 mmol, 1,0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante otros 30 min. La reacción se hidrolizó con agua - THF al 10%, y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano 20/80 en v/v para dar 2-fluoro-3-yodo-piridina en forma de un aceite amarillo (8,50 g, 59,4%). RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,14 (m, 2H), 6,94 (m, 1H); CG-EM (M⁺ = 223, RT = 9,50 min); R_f = 0,70 (acetato de etilo - hexano al 30%).

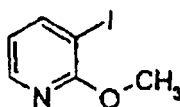
45

Ejemplo 15

Procedimiento H-8

50

Preparación de 3-yodo-2-metoxi-piridina



55

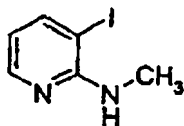
A una solución de metóxido de sodio (8,0 ml, 35,9 mmol, 4,0 eq, al 25% en metanol) en metanol (60 ml) se añadió 2-fluoro-3-yodo-piridina (2,0 g, 8,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida para dar 1,8 g (85,4%) del producto bruto en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,16 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,93 (s, 3H); CL-EM (ES MH⁺ = 236,2); R_f = 0,75 (acetato de etilo - hexano al 30%).

65

Ejemplo 16

Procedimiento H-9

5 Preparación de (3-yodo-piridin-2-il)-metilamina



10

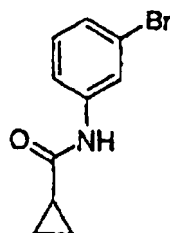
15 A una solución de metilamina en agua al 40% (60 ml) se añadió 2-fluoro-3-yodo-piridina (2,0 g, 8,97 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 4 h. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 1,70 g (81,0%) del producto bruto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,06 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 6,34 (m, 1 H), 5,60 (s ancho, 1H), 2,94 (d, J = 4,5 Hz, 3H); R_f = 0,68 (acetato de etilo - hexano al 30%).

20

Ejemplo 17

Procedimiento H-10

25 Preparación de (3-bromofenil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico



30

35

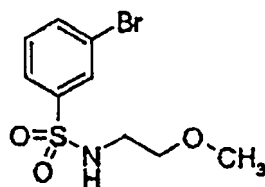
40 Una mezcla de 3-bromoanilina (1,0 g, 5,81 mmol), cloruro de ciclopropano-carbonilo (0,61 g, 5,81 mmol, 1,0 eq), y trietilamina (1,17 g, 11,6 mmol, 2,0 eq) en THF anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida para dar 1,05 g (75,2%) del producto bruto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,60 (s ancho, 1H), 8,07 (dd, J = 3,6, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (m, 1 H), 7,22 (m, 2H), 1,73 (m 1H), 0,90 (m, 2H), 0,80 (m, 2H); EM ES (MH⁺ = 242); R_f = 0,46 (acetato de etilo - hexano al 30%).

45

Ejemplo 18

Procedimiento H-11

50 Preparación de 3-Bromo-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida



55

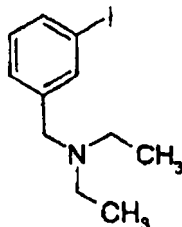
60

65 Una solución de cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (1,0 g, 3,72 mmol), 2-metoxietilamina (0,84 g, 11,15 mmol, 3,0 eq), carbonato potásico (2,57 g, 18,59 mmol, 5,0 eq) en acetona (10,0 ml) se agitó a 40°C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo -hexano al 20-25% para dar 1,05 g (96%) del producto. R_f = 0,33 (sílice, acetato de etilo:hexanos, 3:7); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,94 a 7,76 (m, 4H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,93 (q, J = 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 19

Procedimiento H-12

5 Preparación de dietil-(3-yodo-bencil)-amina

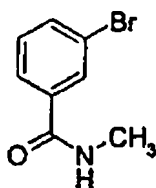


Una solución de bromuro de 3-bromofenacilo (1,0 g, 3,20 mmol), dietilamina (0,70 g, 9,60 mmol, 3,0 eq), carbonato potásico (1,33 g, 9,60 mmol, 3,0 eq) en acetona (10,0 ml) se agitó a 40°C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo -hexano al 5-8% para dar 0,92 g (99%) del producto. $R_f = 0,28$ (sílice, acetato de etilo:hexanos, 1:9); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,66 (s ancho, 1H), 7,59 a 7,55 (m, 1H), 7,33 a 7,29 (m, 1H), 7,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 0,95 (t, $J = 6,9$, 6H).

Ejemplo 20

Procedimiento H-13

Preparación de 3-bromo-N-metil-benzamida

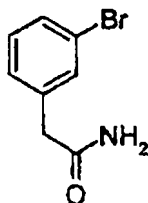


Una suspensión de clorhidrato de metilamina (0,9 g, 13,40 mmol, 3,0 eq) y trietilamina (2,26 g, 22,33 mmol, 5,0 eq) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se enfrió a 0°C. La suspensión enfriada se trató con cloruro de 3-bromobenzoílo (1,0 g, 4,47 mmol) y después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 35-45% para dar 0,60 g (63%) del producto. $R_f = 0,28$ (sílice, acetato de etilo:hexanos, 2:3); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,55 (s ancho, 1H), 7,99 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,83 a 7,79 (m, 1H), 7,73 a 7,69 (m, 1H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 21

Procedimiento H-14

50 Preparación de 2-(3-bromo-fenil)-acetamida

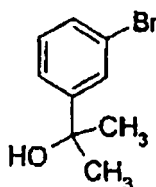


Una solución de 3-bromofenilacetnitrilo (1,0 g, 5,10 mmol) en acetona (25 ml) y agua (15 ml) se trató con percarbonato de sodio. La reacción se agitó a 60°C toda la noche. El disolvente orgánico se separó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico - hexanos (1/1, v/v) para dar 0,65 g del producto (60%) en forma de un sólido blanco. $R_f = 0,18$ (sílice, acetato de etilo:hexanos 3:2); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,50 (s ancho, 1H), 7,46 a 7,39 (m, 2H), 7,26 a 7,22 (m, 2H), 6,93 (s ancho, 1H), 3,37 (s, 2H).

Ejemplo 22

Procedimiento H-15

5 Preparación de 2-(3-Bromo-fenil)-propan-2-ol



Una solución de bromuro de metilmagnesio 3 N (6,53 ml, 19,59 mmol, 3 eq) en éter dietílico se enfrió a 0°C y se trató con 3-bromoacetofenona (1,3 g, 6,53 mmol). La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, HCl 2 N, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 5-10% para dar 1,2 g (90%) del producto. $R_f = 0,22$ (sílice, acetato de etilo: hexanos, 1:9); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,63 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 a 7,35 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,7, 1H), 5,15 (s, 1H), 1,39 (s, 6H).

20

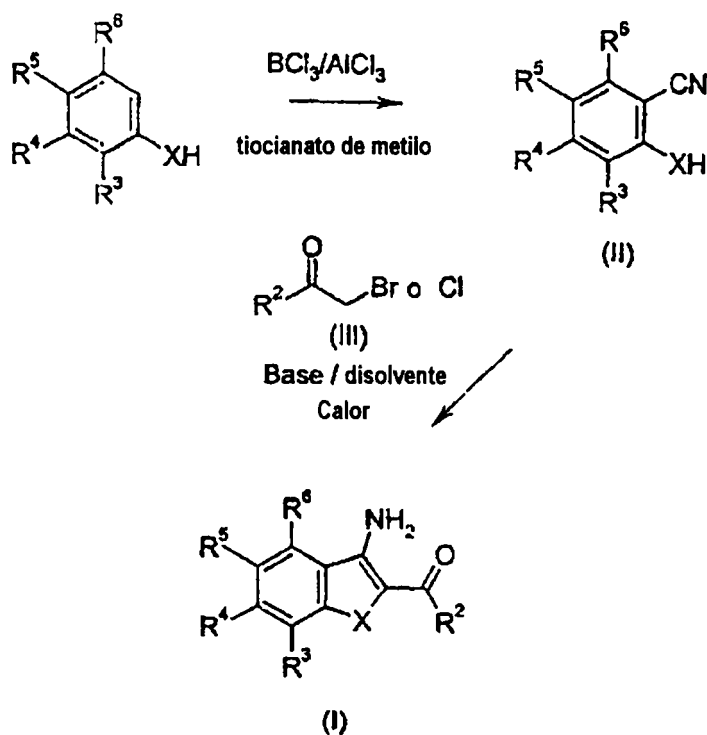
Procedimiento general B

25 Preparación de cianofenoles, cianotiofenoles y conversión en los compuestos de Fórmula (I)

En estos procedimientos los cianofenoles o tiofenoles (II) se preparan a partir de fenoles y tiofenoles fácilmente disponibles, y después se acoplaron con el compuesto (III) para proporcionar los productos de fórmula (I) como se muestra en el esquema de reacción para el procedimiento general B, y en los siguientes ejemplos específicos para este procedimiento en el que X = O.

30

Esquema de reacción para el procedimiento general B-1

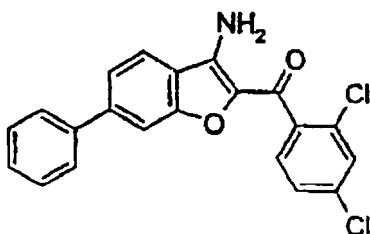


Ejemplo 23

Procedimiento B-1

5 Preparación de (3-amino-6-fenil-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)metanona

10



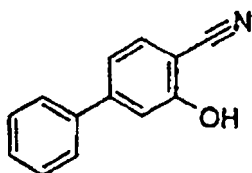
15

Etapa 1

20

Preparación del material de partida 2-ciano-5-fenilfenol

25



30

35 A una solución agitada de 3-fenilfenol (10,0 g, 58,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y dicloroetano anhidro (50 ml) se añadió a 0°C tricloruro de boro 1,0 M en diclorometano (64,6 ml, 64,6 mmol, 1,1 eq) seguido de tiocianato de metilo (4,4 ml, 64,6 mmol, 1,1 eq) y cloruro de aluminio (7,83 g, 58,75 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción marrón oscura se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (150 ml) hasta que alcanzó pH mayor que 10. Las capas bifásicas amarillas resultantes se agitaron a reflujo durante 1 h y después se enfriaron a temperatura ambiente. Las capas bifásicas se separaron y la capa acuosa se ajustó a pH 3 con solución de cloruro de hidrógeno 2,0 N (~300 ml) a 0°C. La mezcla acuosa acidificada se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cristalización en éter-hexano (150 ml) dio el 2-ciano-5-fenil-fenol en forma de un sólido blanco (5,81 g, 47,2%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 a 7,59 (m, 2H), 7,51 a 7,42 (m, 3H), 7,22 a 7,19 (m, 2H), R_f = 0,08, acetato de etilo-hexano al 25%.

45

Etapa 2

Preparación del compuesto del título 3-amino-6-fenil-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)metanona

50

55

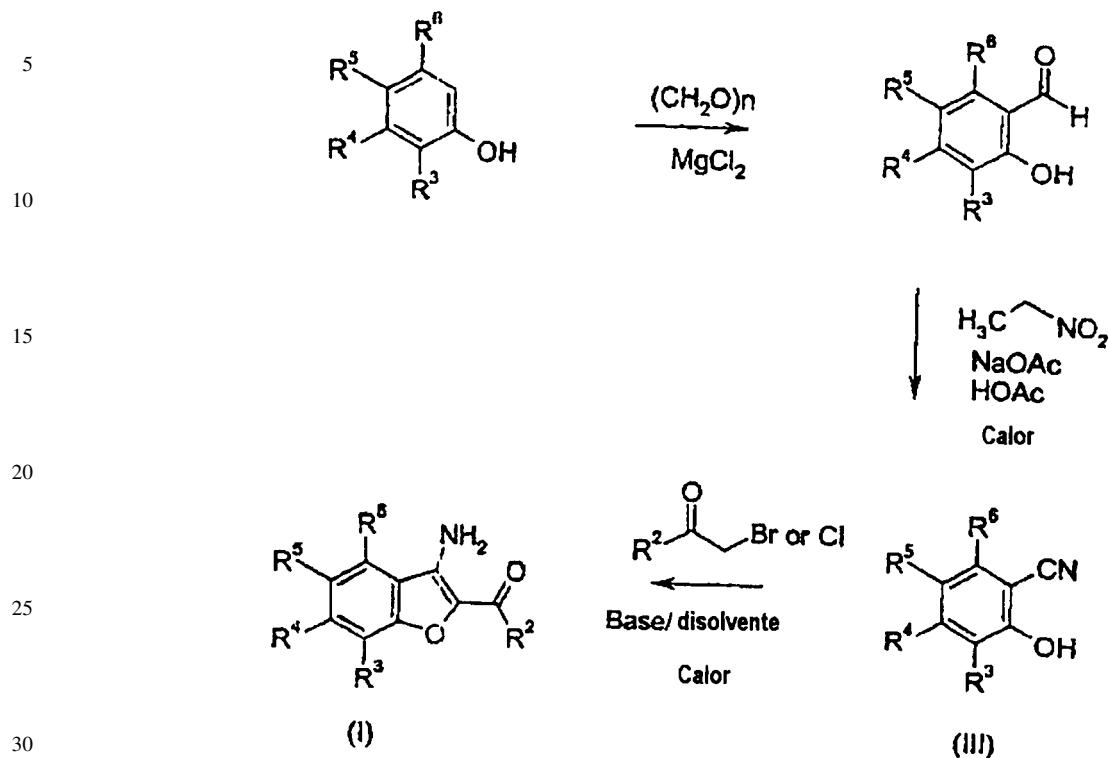
50 A una solución agitada de 2-ciano-5-fenilfenol de la etapa 1 (5,71 g, 29,25 mmol) y 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil) etanona (7,19 g, 32,17 mmol, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida anhidra (50 ml) se añadió carbonato potásico (4,85 g, 35,1 mmol, 1,2 eq), y la mezcla de reacción naranja se agitó a 90°C durante 17 h. La reacción de color vino oscuro resultante se vertió en acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. La capa orgánica después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó en gel de sílice (cromatografía en columna ultrarrápida) eluida con acetato de etilo - hexano al 10% seguido de acetato de etilo - hexano al 20%. La cristalización en éter - hexano dio el producto de benzofurano en forma de un sólido amarillo (7,56 g, 67,6%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,0 Hz, 1 H). 7,71 (m, 2H). 7,62 a 7,53 (m, 5H), 7,47 a 7,35 (m, 3H); EM CL-EM (MH⁺ = 382); Análisis calculado para C₂₁H₁₃Cl₂NO₂: 65,99% H 3,43% N 3,66%, experimental C 65,70% H 3,40% N 3,72%; punto de fusión (no corregido) 144 a 146,5°C.

60

65

ES 2 271 537 T3

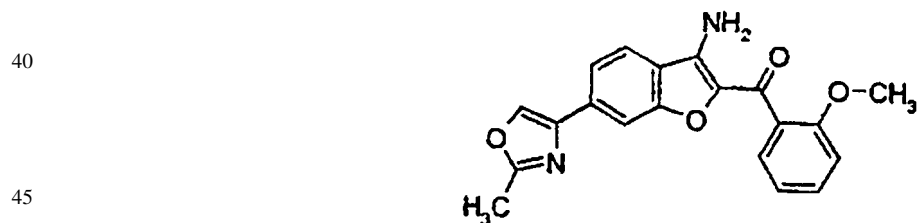
Esquema de reacción para el procedimiento general B-2



Ejemplo 24

Procedimiento B-2a

Preparación de [3-Amino-6-(2-metil-oxazol-4-il)-benzofuran-2-il]-(2-metoxi-fenil)-metanona



Etapa 1

Preparación del producto intermedio 4-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol



60 A una solución de 2-bromo-3'-metoxi-acetofenona (1,9 g, 8,1 mmol) en 15 ml de tolueno se añadió acetamida (1,2 g, 20,3 mmol, 2,5 eq). La reacción se agitó a 110°C durante 40 h. El sólido blanco se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado (se añadió algo de metanol para reducir el punto de ebullición) y los lavados se evaporaron a vacío. La purificación usando MPLC (Biotage) dio 1,1 g (72%) de 4-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol en forma de un líquido amarillo claro. RMN ¹H (CH₃OH-d₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,25 a 7,28 (m, 3H), 6,83 a 6,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); R_f = 0,36, acetato de etilo-hexano al 25%.

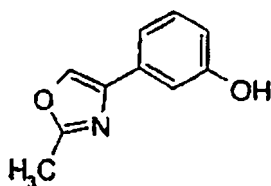
65

ES 2 271 537 T3

Etapa 2

Preparación del producto intermedio 3-(2-Metil-oxazol-4-il)-fenol

5



10

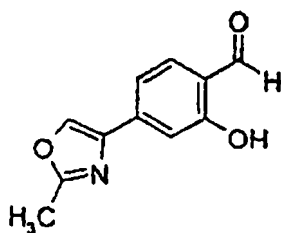
A una solución de 4-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol (1,1 g, 5,8 mmol) de la etapa 1 en DCM anhidro (5 ml) se añadió tribromuro de boro 1 M en DCM (18 ml, 17,4 mmol, 3 eq) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en hielo y acetato de etilo. A este se añadieron aproximadamente 50 ml de NaOH 1 N, seguido de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 8. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a vacío. Se obtuvieron 0,88 g (87%) de 3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenol en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (CH₃OH-d₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,22 a 7,15 (m, 3H), 6,78 a 6,75 (m, 1H), 2,52 (s, 3H); EM CL-EM (MH⁺ =176,3); TLC R_f = 0,15, EtOAc-HEX al 25%.

20

Etapa 3

Preparación del producto intermedio 2-Hidroxi-4-(2-metil-oxazol-4-il)-benzaldehído

25



30

35

A una solución de 3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenol (0,88 g, 5,0 mmol) de la etapa 2 en acetonitrilo anhidro (20 ml) se añadió cloruro magnésico (1,4 g, 15 mmol, 3 eq), trietilamina (2,8 ml, 20 mmol, 4 eq) y paraformaldehído (0,6 g, 20 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 h. El material de partida había desaparecido completamente. Se añadió algo de agua y solución acuosa saturada de cloruro amónico hasta pH = 7. En este momento precipitó algo de sólido rojo. Se filtró el sólido rojo y el filtrado se extrajo con EtOAc 3 veces. La mayor parte del sólido rojo se disolvió en MeOH. Los extractos de EtOAc y MeOH combinados se filtraron y secaron sobre sulfato magnésico. Se evaporaron a vacío y dieron el 2-hidroxi-4-(2-metil-oxazol-4-il)-benzaldehído, 1,0 g (98%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (CH₃OH-d₄) δ 10,0 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,73 (d, J=8 Hz 1H), 7,4 (dd, J=8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J=1,6Hz, 1H), 2,54 (s, 3H); TLC R_f = 0,24, EtOAc-HEX al 25%.

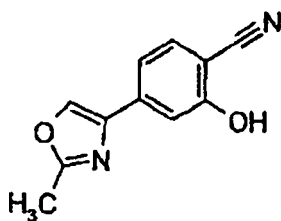
40

45

Etapa 4

Preparación del producto intermedio 2-Hidroxi-4-(2-metil-oxazol-4-il)-benzonitrilo

50



55

A una solución de 2-hidroxi-4-(2-metil-oxazol-4-il)-benzaldehído (1 g, 4,9 mmol) de la etapa 3 en ácido acético (5 ml) se añadió nitroetano (0,74 g, 9,8 mmol, 2 eq) y acetato de sodio (0,8 g, 9,8 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 h. El material de partida había desaparecido completamente. Se añadió algo de agua y la solución se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH = 7. Se extrajo con EtOAc 3 veces. Los extractos se combinaron y extrajeron a vacío. La purificación usando MPLC (Biotage) dio 0,2 g (20%) de 2-hidroxi-4-(2-metil-oxazol-4-il)-benzonitrilo en forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H (CH₃OH-d₄) δ 8,2 (s, 1H), 7,51 (d, J=8 Hz, 1H), 7,31 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

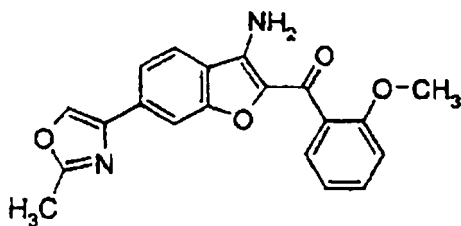
60

65

ES 2 271 537 T3

Etapa 5

Preparación de [3-amino-6-(2-metil-oxazol-4-il)-benzofuran-2-il]-(2-metoxi-fenil)-metanona

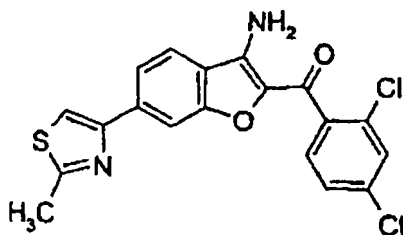


A una solución de 2-hidroxi-4-(2-metil-oxazol-4-il)-benzocnitrilo de la etapa 4 (25 mg, 0,12 mmol) y bromuro de 2-metoxifenacilo (31 mg, 0,14 mmol, 1,1 eq) en N.N-dimetilformamida anhidra (2 ml) se añadió carbonato potásico (34 mg, 0,25 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 17 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y evaporaron a vacío. La purificación usando HPLC dio 19 mg (43%) de [3-amino-6-(2-metil-oxazol-4-il)-benzofuran-2-il]-(2-metoxi-fenil)-metanona en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (CH₃OH-d₄) δ 8,23 (s, 1H), 7,86 (d, J=8 Hz, 1H), 7,65 a 7,39 (m, 4H), 7,13 (d, J=8 Hz, 1H), 7,05 (t, J=7,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM CL-EM (MH⁺ = 349,2); R_f = 0,33, EtOAc - HEX al 50%.

Ejemplo 25

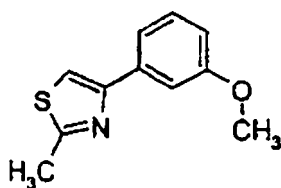
Procedimiento B-2b

Preparación de [3-Amino-6-(2-metil-tiazol-4-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona



Etapa 1

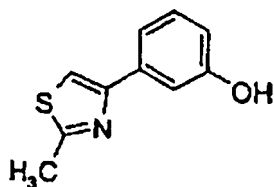
Preparación del producto intermedio 4-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol



A la solución de 2-bromo-3'-metoxi-acetofenona (1,0g, 4,4 mmol, 1,2 eq) en 10 ml de etanol anhidro se añadió tioacetamida (0,27 g, 3,6 mmol, 1 eq). Se formó inmediatamente algo de sólido. La reacción se agitó a 80°C durante 1 h. La reacción se enfrió a t.a. y después se puso en un baño de hielo durante un rato. El sólido blanco se filtró, se lavó con hexano y se secó en un horno a vacío para dar 0,67 g (90%) de 4-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol. RMN ¹H (CH₃OH-d₄ y un poco de DMSO-d₆) δ 7,53 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29 a 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); EM CL-EM MH⁺ = 206,3; R_f = 0,13, EtOAc-HEX al 2%.

Etapa 2

Preparación de 3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenol



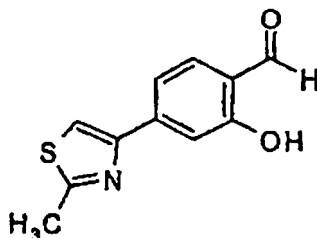
ES 2 271 537 T3

Se usó el mismo procedimiento que en la preparación del 3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenol descrito en el Ejemplo 24 anterior. Rendimiento 74%. RMN ¹H (CH₃OH-d₄) δ 7,54 (s, 1H), 7,32 a 7,19 (m, 3H), 6,77 a 6,74 (m, 1H), 2,76 (s, 3H); TLC R_f = 0,57, EtOAc-HEX al 50%.

5 Etapa 3

Preparación del producto intermedio 2-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzaldehído

10



15

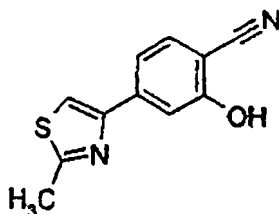
20

El procedimiento usado era el mismo que el descrito en la preparación de 2-hidroxi-4-(2-metil-oxazol-4-il)-benzaldehído. TLC R_f = 0,71, EtOAc-HEX al 50%. El producto bruto se usó en la etapa 4 sin purificación adicional.

25 Etapa 4

Preparación del producto intermedio 2-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzonitrilo para usar en la preparación

30



35

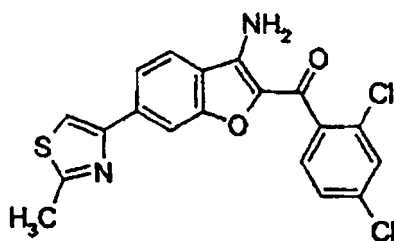
40

Se usó el mismo procedimiento que el descrito en la preparación del 2-hidroxi-4-(2-metil-oxazol-4-il)-benzonitrilo intermedio. El rendimiento global de dos etapas era 83%. RMN ¹H (CH₃OH-d₄) δ 7,75 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J=1,6 Hz 1H), 7,42 (dd, J=8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H). EM CL-EM MH⁺=217,2; R_f = 0,18, EtOAc-HEX al 30%.

45 Etapa 5

Preparación de 2-[3-Amino-6-(2-metil-tiazol-4-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

50



55

60

Se usó el mismo procedimiento que el descrito en la preparación del Ejemplo 24, etapa 5. Rendimiento 33%. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 8,06 (dd, J=8,2 Hz, 0,8Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,89 (dd, J=8,2 Hz, 1,2Hz, 1H), 7,75 (dd, J=2 Hz, 0,4Hz, 1H), 7,59 (dd, 8,2Hz, 0,4Hz, 1H), 7,55 (dd, J=8,2Hz, 1,6Hz, 1H), 2,71 (s, 3H). EM CL-EM (MH⁺ = 403,2/405,2); R_f =0,57, EtOAc - HEX al 50%.

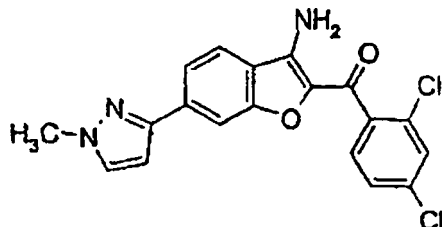
65

ES 2 271 537 T3

Ejemplo 26

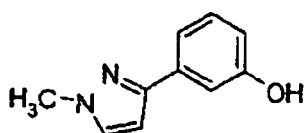
Procedimiento B-2c

5 Preparación de [3-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona



Etapa 1

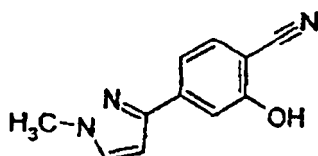
Preparación del producto intermedio 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenol



Se agitaron 3-hidroxi-acetofenona (1 g, 7,3 mmol) y acetal dimetílico de la N,N-dimetilformamida (2,6 g, 22 mmol, 3 eq) en un vial de 40 ml a t.a. durante 17 h. La mezcla se evaporó a vacío y se obtuvieron tanto el producto fenólico como el éter metílico del fenol. A la solución de esta mezcla en 10 ml de etanol anhidro se añadió metil-hidrazina (1 g, 22 mmol, 3eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a vacío. Se usó tribromuro de boro (3 eq.) en diclorometano para desmetilar el éter metílico como se describe en la preparación del Ejemplo 24, etapa 2. Todavía existía algún éter de metilo y la mezcla se usó para la etapa 2 sin purificación adicional.

Etapa 2

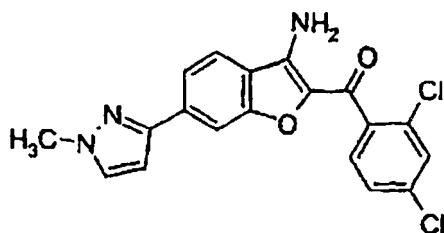
Preparación del producto intermedio 2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo



Se usó el mismo procedimiento que el descrito en la preparación del Ejemplo 24, etapa 3 y etapa 4: se obtuvieron 250 mg de 2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo y su isómero 2-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo en forma de un sólido amarillo. La mezcla se usó en la etapa 3 sin purificación adicional. EM CL-EM $MH^+ = 200,1$; TLC $R_f = 0,16$, EtOAc-HEX al 50%.

Etapa 3

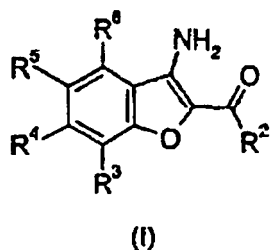
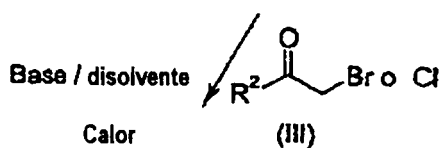
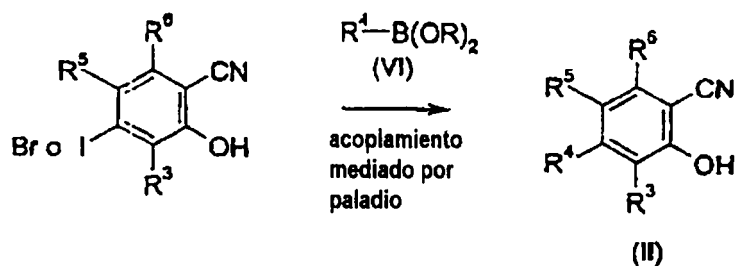
Preparación de [3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona



Se usó el mismo procedimiento que el descrito para la preparación del Ejemplo 24, etapa 5. Se obtuvo la [3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona en forma de un sólido amarillo claro. El rendimiento fue 12%. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,7 a 7,8 (m, 2H), 7,60 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,51 a 7,48 (m, 2H), 7,38 a 7,33 (m, 2H), 6,55 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 5,99 (s ancho, 2H); 3,94 (s, 3H). EM CL-EM $MH^+ = 386,2/388,2$; TLC $R_f = 0,3$, EtOAc - HEX al 50%.

ES 2 271 537 T3

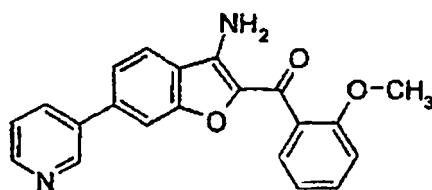
Esquema de reacción para el Procedimiento general B-3



Ejemplo 27

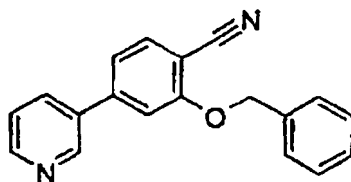
Procedimiento B-3

Preparación de (3-Amino-6-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona



Etapas 1

Preparación del material de partida: 2-Benciloxi-4-piridin-3-il-benzonitrilo

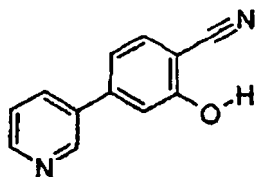


65 Este compuesto se preparó a partir del 2-benciloxi-4-yodo-benzonitrilo (2,0 g, 5,97 mmol) de la forma descrita para la [3-amino-6-(piridin-3-il)-1-benzofuran-2-il](2,4-diclorofenil)metanona, dando 1,42 g (83%) de un sólido tostado. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 5,1 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dt, J = 8,0 Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 a 7,32 (m, 7H), 5,42 (s, 2H); CL-EM (ES MH⁺ = 287, RT = 2,39 min); R_f = 0,08 (acetato de etilo - hexano al 25%).

ES 2 271 537 T3

Etapa 2

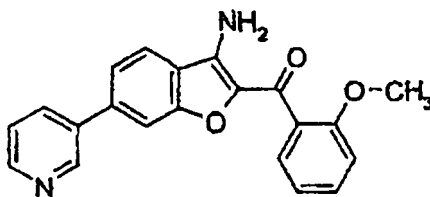
Preparación del material de partida: 2-hidroxi-4-(piridin-3-il)benzonitrilo



En un matraz seco cargado con Pd/C al 10% (160,0 mg, 0,56 mmol, 0,2 eq) se añadió una solución de 2-benciloxi-4-piridin-3-il-benzonitrilo (800,0 mg, 2,79 mmol) en acetato de etilo - etanol 1:1 en v/v (28,0 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno suministrada con un balón unido durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se concentró para dar 536,4 mg (97,8%) de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,21 (s ancho, 1H), 8,82 (dd, J = 2,4 Hz, 0,6 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 5,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J = 7,8 Hz, 2,1 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,1 Hz, 4,5 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,27 a 7,22 (m, 2H); CL-EM (ES MH⁺ = 197, RT = 0,97 min); R_f = 0,16 (acetato de etilo - hexano al 75%).

Etapa 3

Preparación del compuesto del título: (3-amino-6-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona

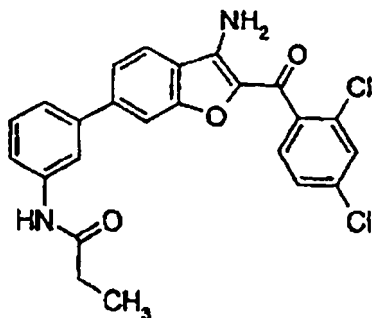


A una solución agitada de 2-hidroxi-4-(piridin-3-il)benzonitrilo (60,0 mg, 0,31 mmol) y 2-bromo-2'-metoxiacetofenona (70,1 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5,0 ml) se añadió carbonato potásico (84,5 mg, 0,62 mmol, 2,0 eq), y la mezcla de reacción naranja se agitó a 80°C durante 17 h. La reacción de color vino oscuro resultante se vertió en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con hexano - acetato de etilo al 50%. La cristalización en éter - hexano dio el benzofurano en forma de un sólido amarillo (24,4 mg, 23,2%). RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 6,3, 0,9 Hz, 1H), 7,52 a 7,41 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,84 (s ancho, 2H), 2,85 (s, 3H); CL-EM (ES MH⁺ = 345, RT = 1,97 min).

Ejemplo 28

50 Procedimiento B-4

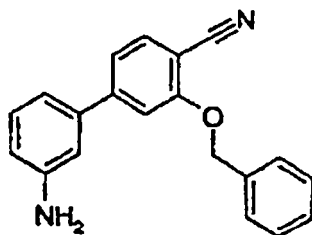
Preparación de *N*-{3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-piridin-1-il}-propionamida



ES 2 271 537 T3

Etapa 1

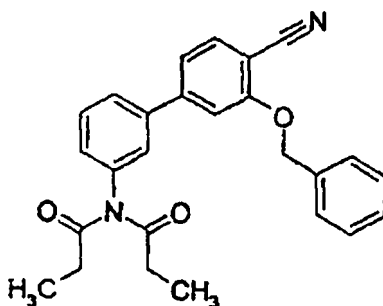
Preparación de 3'-amino-3-benciloxi-bifenil-4-carbonitrilo



Una solución de 2-(benciloxi)-4-yodobenzonitrilo (6,20 g, 18,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón durante 30 min. En ese momento se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), (2,13 g, 1,85 mmol, 0,1 eq) seguido de ácido 3-aminofenil-borónico (2,53 mg, 18,5 mmol, 1,0 eq) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (4,0 ml). La reacción se burbujeó con argón durante otros 10 min y después se calentó a 80°C toda la noche (18 h). La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 30% para dar 3,33 g (59,9%) de un sólido amarillo como producto. RMN ^1H (Acetona) δ 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,48 a 7,30 (m, 5 H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,81 (s ancho, 2H); R_f = 0,32 (acetato de etilo - hexano al 30%).

Etapa 2

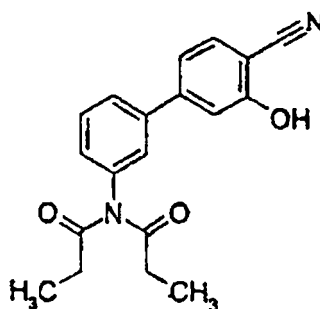
Preparación de N-(3'-benciloxi-4'-ciano-bifenil-3-il)-N-propionil-propionamida



A una solución de 3'-amino-3-benciloxi-bifenil-4-carbonitrilo (800 mg, 2,66 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de propionilo (370 mg, 4,00 mmol, 1,5 eq) seguido de trietilamina (405 mg, 4,00 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a 0°C en atmósfera de argón durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 30% para dar 980 mg (89,2%) de un sólido amarillo como producto. RMN ^1H (Acetona- d_6) δ 7,76 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,64 a 7,55 (m, 4H), 7,48 a 7,36 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 2,61 (q, J = 6,9 Hz, 4H), 1,05 (t, J = 6,6 Hz, 6H); R_f = 0,42 (acetato de etilo - hexano al 30%).

Etapa 3

Preparación de N-(4'-ciano-3'-hidroxi-bifenil-3-il)-N-propionil-propionamida

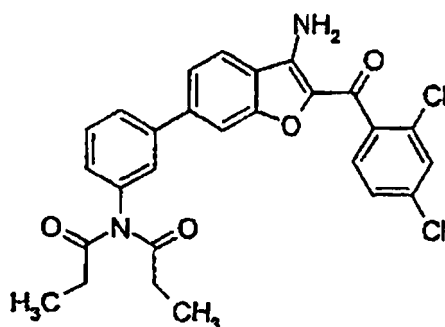


ES 2 271 537 T3

En un matraz seco cargado con Pd/C al 10% (124,0 mg, 0,13 eq) se añadió una solución de *N*-(3'-benciloxi-4'-ciano-bifenil-3-il)-*N*-propionil-propionamida (980 mg, 2,38 mmol) en acetato de etilo - etanol 1:1 en v/v (10 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno suministrada por un balón acoplado durante 24 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró. La purificación por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 30% dio 332 mg (43,4%) del producto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 9,95 (s ancho, 1H), 7,75 a 7,58 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 2,61 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 6H); CL-EM (ES MH⁺ = 323) R_f = 0,20 (acetato de etilo - hexano al 30%).

Etapa 4

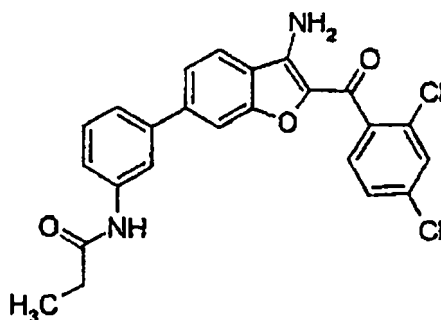
Preparación del compuesto del título: *N*-{3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-fenil}-*N*-propionil-propionamida



A la *N*-(4'-ciano-3'-hidroxi-bifenil-3-il)-*N*-propionil-propionamida (70,0 mg, 0,22 mmol) y 2,2',4'-tricloro-acetofenona (48,5 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) se añadió carbonato potásico (60,0 mg, 0,43 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción marrón se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 20% para dar 39,6 mg (35,8%) del producto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,72 a 7,53 (m, 7H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (s ancho, 2H), 2,63 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 6H); EM ES (MH⁺ = 509); R_f = 0,25 (acetato de etilo - hexano al 30%).

Etapa 5

Preparación de *N*-{3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-piridin-1-il}-propionamida



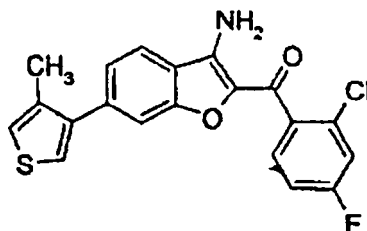
A la *N*-{3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-fenil}-*N*-propionil-propionamida (230 mg, 0,45 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió NaOH ac. 2 N (0,46 ml, 0,90 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 20% para dar 161 mg (78,4%) de un sólido amarillo. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 9,02 (s ancho, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 a 7,40 (m, 6H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (s ancho, 2H), 2,26 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 4,5 Hz, 3H); EM ES (MH⁺ = 453); R_f = 0,28 (acetato de etilo - hexano al 30%).

ES 2 271 537 T3

Ejemplo 29

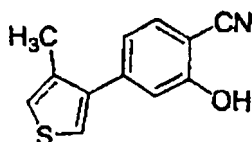
Procedimiento B-5

5 *Ilustrado con la [3-amino-6-(4-metil-tiofen-3-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona*



Etapa 1

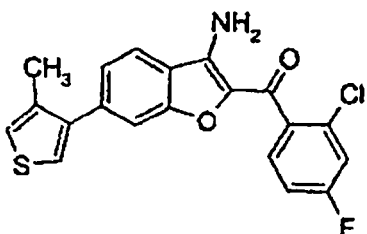
20 *Preparación de 2-hidroxi-4-(4-metil-tiofen-3-il)-benzonitrilo*



30 Se disolvió 4-bromo-2-metoxi-benzonitrilo (2,4 g, 11,32 mmol) en DMF (25 ml). A esta solución se añadió bis (pinacolato) de diboro (3 g, 11,88 mmol), acetato de paladio (II) (0,76 g, 0,34 mmol), y acetato potásico (3,3 g, 34 mmol). Esta mezcla se desgasificó mediante purgado con Ar durante 15 min y se calentó a 80°C durante 5 h. Después a la mezcla se añadió 3-bromo-4-metil-tiofeno (1,8 g, 10,2 mmol), carbonato de cesio (5,53 g, 17 mmol), y tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0). La solución se agitó durante 18 h a 80°C. La mezcla de reacción se vertió en un sistema de acetato de etilo:agua (1:1, 200:200 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo más producto usando EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron usando sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró a vacío y el producto bruto se disolvió en cloruro de metileno (2,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de aluminio (0,726 g, 5,45 mmol) y la solución se agitó durante 5 min. Después se añadió etanotiol (0,339 g, 5,45 mmol) y la solución se agitó durante 2 h a t.a. Se añadió agua (10 ml) para inactivar la reacción y el producto se extrajo de la capa acuosa mediante cloruro de metileno (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron con sulfato de sodio. La solución orgánica después se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc:HEX al 10% → EtOAc:Hex al 30%) dio 0,231g (9,75%) de 2-hidroxi-4-(4-metil-tiofen-3-il)-benzonitrilo. RMN ¹H (cloruro de metileno-d₂) δ 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J=4,2 Hz, 1H), 7,25-7,03 (m, 4H), 2,29 (s; 3H). CL-EM RT: 3,34 min, [M+H]⁺: 216,1.

Etapa 2

50 *Preparación de [3-amino-6-(4-metil-tiofen-3-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona*



60 A una solución agitada de 2-hidroxi-4-(4-metil-tiofen-3-il)-benzonitrilo de la etapa 1 (0,050 g, 0,23 mmol) y 2-bromo-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etanona (0,071 g, 0,28 mmol, 1,2 eq) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) se añadió carbonato potásico (0,048 g, 0,35 mmol, 1,5 eq), y la mezcla de reacción naranja se agitó a 80°C durante 18 h. La reacción de color vino oscuro resultante se vertió en acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera. Después la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto se recogió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC (acetonitrilo:agua al 10% → acetonitrilo:agua al 90%). El producto de benzofurano se recogió en forma de un sólido amarillo (0,066 g, 40,0%). RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,584 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 4 H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,05 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H); EM CL-EM (MH⁺ = 386,2), RT = 4,12 min.

ES 2 271 537 T3

Los compuestos adicionales ilustrados en la Tabla 1 se prepararon como se ha descrito anteriormente eligiendo los materiales de partida adecuados que son fácilmente accesibles y/o cuya síntesis se enseña en el presente documento, y usando los procedimientos de los Procedimientos A y/o B descritos antes u otros procedimientos químicos convencionales conocidos en la técnica.

TABLA 1

Ejemplos sintetizados usando el Procedimiento B

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) o RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (I)
30		R _f = 0,41 [25% EtOAc/HEX]	416,0	A-1	B-1
31		R _f = 0,50 [30% EtOAc/HEX]	374,0	com	B-1
32		R _f = 0,45 [30% EtOAc/HEX]	342,0	com	B-1
33		R _f = 0,30 [30% EtOAc/HEX]	357,0	A-4	B-1
34		R _f = 0,14 @N 50/50 EtOAc/HEX	348,2	com	B-2
35		R _f = 0,43, HEX/EtOAc = 70/30	525,0	com	B-4
36		R _f = 0,42, HEX/EtOAc = 70/30	509,0	com	B-4
37		R _f = 0,28, HEX/EtOAc = 70/30	505,0	com	B-4
38		RT = 3,91	378,2	A-5	B-5

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) o RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (I)
39		RT = 4,09	430/432	A-2	B-5
40		R _f =0,51 [50% EtOAc/HEX]	380	com	B-2
41		R _f =0,4 [50% EtOAc/HEX]	344	com	B-2
42		R _f = 0,34 [25% EtOAc/Hex]	450	A-2	B-1
43		RT = 2,81	315,0	com	B-3

Notas:

*A continuación se dan las condiciones de CL-EM: los HPLC - espectros de masas por electropulverización (HPLC ES-EM) se obtuvieron usando un sistema de HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 306, un autoinyector Gilson 215, un detector de matriz de diodos Gilson, una columna C-18 YMC Pro (2 x 23 mm, 120 Å), y un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass LCZ con ionización por electropulverización de flujo normal. Los espectros se hicieron con un barrido de 120-1000 una en 2 segundos. Los datos de ELSD (Detector evaporativo de difracción de la luz) también se adquirieron como un canal análogo. Se usó elución con gradiente con el tampón A de acetonitrilo en agua al 2% con TFA al 0,02% y el tampón B de agua en acetonitrilo al 2% con TFA al 0,02% a 1,5 ml/min. Las muestras se eluyeron de la siguiente forma: 90% de A durante 0,5 min con subida a 95% de B en 3,5 min y se mantuvo a 95% de B durante 0,5 min y después la columna se devolvió a las condiciones iniciales en 0,1 min. El tiempo total del experimento es 4,8 min.

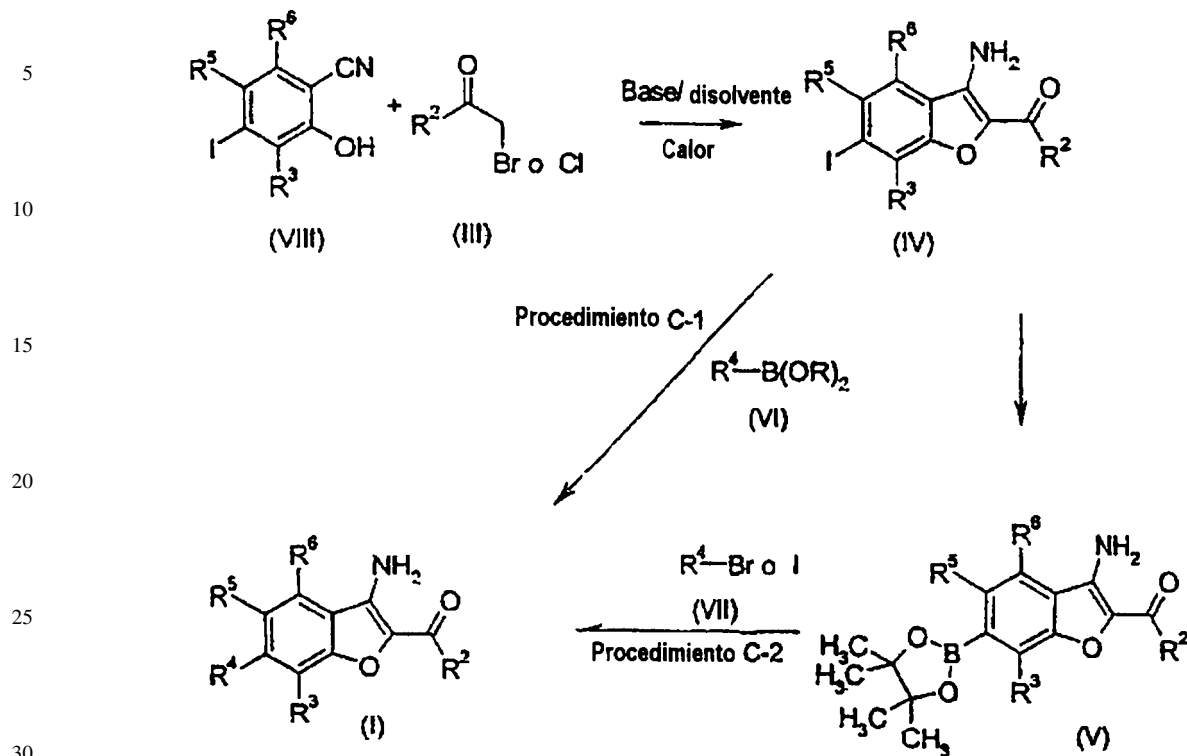
**com significa disponible comercialmente.

Procedimiento general C

Preparación de compuestos de fórmula (I) vía 6-yodo-benzofuranos (IV)

En el siguiente Esquema de reacción para el Procedimiento general C se ilustra un procedimiento aplicable en general para preparar compuestos de fórmula (I) vía los productos intermedios de fórmulas (IV) y (V). La condensación de 2-ciano-5-yodo-fenol sustituido adecuadamente (II) y 1-aril-2-halógeno-etanona (III) en condiciones básicas (tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, DBU), en un disolvente tal como DMF, MeCN a temperaturas entre temperatura ambiente y 100°C para dar el 6-yodo-benzofurano (IV). Las reacciones de acoplamiento mediadas por paladio entre el compuesto (IV) y los ácidos arilborónicos o boronatos (VI) dan los compuestos deseados. Alternativamente, el 6-yodo-benzofurano (IV) se convirtió en el boronato (V), que después se usó para preparar los compuestos deseados vía acoplamiento mediado por paladio con los haluros de arilo (VII).

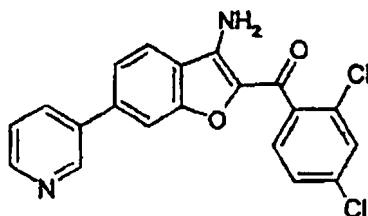
Esquema de reacción para el Procedimiento general C



Ejemplo 44

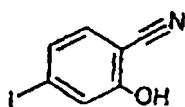
Procedimiento C-1a

Preparación de [3-amino-6-(3-piridinil)-1-benzofuran-2-il]-(2,4-diclorofenil)metanona



Etapa 1

Preparación del material de partida: 2-Ciano-5-yodofenol



60

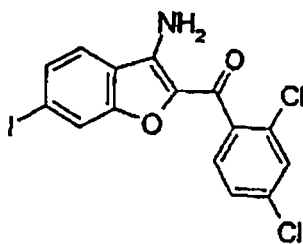
65

A una solución agitada de 3-yodofenol (20,0 g, 90,9 mmol) en dicloroetano anhidro (60 ml) se añadió a 0°C, tricloruro de boro 1,0 M en diclorometano (100 ml, 100,0 mmol, 1,1 eq), seguido de tiocianato de metilo (6,85 ml, 100,0 mmol, 1,1 eq) y cloruro de aluminio (12,1 g, 90,9 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción marrón oscuro se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (150 ml) hasta pH 11. Las capas bifásicas amarillas resultantes se agitaron a reflujo durante 3 h y después se enfriaron a temperatura ambiente. Las capas bifásicas se separaron y la capa acuosa se ajustó a pH 1 con solución acuosa de cloruro de hidrógeno al 50% a 0°C. La mezcla acuosa acidificada se extrajo con acetato de etilo (3 X 400 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cristalización en éter-hexano (200 ml) dio 2-ciano-5-yodofenol en forma de un sólido blanco (14,8 g, 66,4%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 7,38 a 7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H); EM CG-EM (M⁺ = 245; RT= 7,45 min); R_f = 0,16, acetato de etilo - hexano al 25%.

ES 2 271 537 T3

Etapa 2

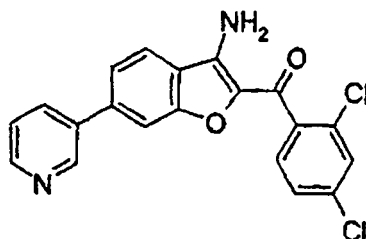
Preparación del producto intermedio: (3-amino-6-yodo-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)metanona



A una solución agitada de 2-ciano-5-yodofenol (3,68 g, 15,0 mmol) y 2,2',4'-tricloroacetofenona (4,02 g, 18,0 mmol, 1,2 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (15 ml) se añadió carbonato potásico (3,11 g, 22,5 mmol, 1,5 eq), y la mezcla de reacción naranja se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción de color vino oscuro resultante se vertió en acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Después la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 20%. La cristalización en diclorometano - hexano dio el benzofurano en forma de un sólido amarillo (6,16 g, 95,0%). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,88 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,5, 0,9$ Hz, 1 H), 7,61 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,55 a 7,51 (m, 4H); CL-EM (ES $\text{MH}^+ = 432/434$).

Etapa 3

Preparación del compuesto del título: [3-amino-6-(3-piridinil)-1-benzofuran-2-il](2,4-dicloro-fenil)metanona

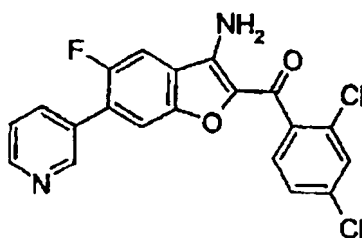


Una solución de (3-amino-6-yodo-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)-metanona (2,0 g, 4,63 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (10 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. En ese momento se añadió piridina-ácido 3-borónico (740 mg, 6,02 mmol, 1,3 eq) seguido de complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio con diclorometano (1:1) (378 mg, 0,46 mmol, 0,1 eq) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (11,6 ml). La reacción se burbujeó con argón durante otros 10 min y después se calentó a 80°C toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano de 45 a 65% para dar 1,69 g (95,3%) en forma de un sólido amarillo como producto. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 4,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,58 a 7,53 (m, 4H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz, 1H); CL-EM (ES $\text{MH}^+ = 383/385$, RT = 2,58 min). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C 62,68% H 3,16% N 7,31%, experimental C 62,41% H 3,18% N 7,23%.

Ejemplo 45a

Procedimiento C-1b

Preparación de (3-Amino-5-fluoro-6-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

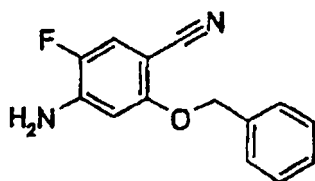


ES 2 271 537 T3

Etapa 1

Preparación del material de partida: 4-amino-2-benciloxi-5-fluorobenzonitrilo

5



10

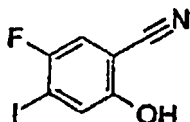
15 Una mezcla de 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo (500 mg, 3,24 mmol), alcohol bencilico (385,9 mg, 3,57 mmol, 1,1 eq), carbonato potásico (896,2 mg, 6,49 mmol, 2,0 eq), y tamices moleculares de 4 angstroms (500 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (6,5 ml) se agitó a 100°C en atmósfera de argón durante 24 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida, y el material bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 15% para dar 155,0 mg (19,7%) del producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,42 a 7,32 (m, 6H), 6,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,27 (s ancho, 2H), 5,09 (s, 2H); CL-EM (ES MH⁺ = 243, RT= 2,75 min); R_f = 0,27 (acetato de etilo - hexano al 25%).

20

Etapa 2

25 Preparación del material de partida: 5-fluoro-2-hidroxi-4-yodobenzonitrilo

30



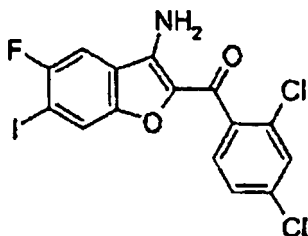
35 A una suspensión de 4-amino-2-benciloxi-5-fluorobenzonitrilo (155,0 mg, 0,64 mmol) en HCl ac. concentrado (2,6 ml) a 0°C se añadió nitrito de sodio (66,2 mg, 0,96 mmol, 1,5 eq) disuelto en agua (1,0 ml). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió una solución de yoduro potásico (159,3 mg, 0,96 mmol, 1,5 eq) disuelto en agua (5,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 25% para dar 63,0 mg (37,4%) del producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,20 (s ancho, 1H), 7,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H); R_f = 0,16 (acetato de etilo - hexano al 25%).

40

Etapa 3

45 Preparación del material de partida: 3-amino-6-yodo-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)-metanona

50



55

60 A una solución agitada de 5-fluoro-2-hidroxi-4-yodobenzonitrilo (60 mg, 0,23 mmol) y 2,2',4'-tricloroacetofenona (76,5 mg, 0,34 mmol, 1,5 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3,3 ml) se añadió carbonato potásico (47,3 mg, 0,34 mmol, 1,5 eq), y la mezcla de reacción naranja se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción de color vino oscuro resultante se vertió en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 15% para dar 41,0 mg (39,9%) del producto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 7,95 (d, J = 4,5Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,8Hz, 1H), 7,00 (s ancho, 2H); CL-EM (ES MH⁺ =450, RT=3,78 min); R_f = 0,39 (acetato de etilo - hexano al 25%).

65

ES 2 271 537 T3

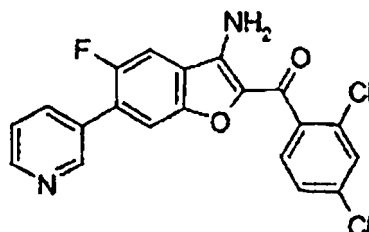
Etapa 4

Preparación del compuesto del título: (3-Amino-5-fluoro-6-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

5

10

15



20

Este compuesto se preparó a partir de (3-amino-6-yodo-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)metanona (38,0 mg, 0,08 mmol) de la forma descrita para la [3-amino-6-(piridin-3-il)-1-benzofuran-2-il](2,4-diclorofenil)metanona, dando 13,0 mg (38,4%) del producto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,84 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,06 a 8,01 (m, 1H), 7,92 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 7,2 Hz, 4,8 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,05 (s ancho, 2H); CL-EM (ES MH⁺ = 401, RT = 2,66 min).

25

Puede haber pequeñas variaciones en el procedimiento de la etapa 3 anterior con respecto al catalizador de paladio usado en las reacciones de acoplamiento mediadas por paladio, como se ilustra con el siguiente ejemplo:

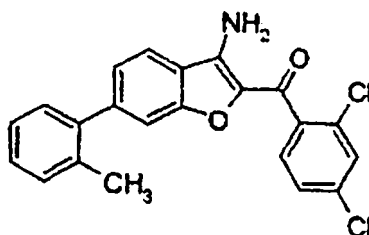
Ejemplo 45b

Preparación de [3-Amino-6-(2-metil-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

30

35

40



45

En un vial de 7 ml con agitación se pusieron 75 mg (0,17 mmol, 1 eq) de (3-amino-6-yodo-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)metanona en 2,5 ml de DME desgasificado con argón. A este se añadieron 10 mg (0,01 mmol, 0,05 eq) de Pd(PPh₃)₄ y el vial se dejó agitar durante 5 min. En ese momento se añadieron 29,1 mg (0,21 mmol, 1,2eq) de ácido 2-metilfenilborónico y 0,43 ml (0,43 mmol, 2,5 eq) de Na₂CO₃ 1 M y la reacción se dejó agitar a 80°C toda la noche en atmósfera de argón. Después los productos volátiles se separaron y el residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc/Hex al 25%) para proporcionar 42,9 mg (62%) del producto deseado en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,91 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,34-7,24 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), CL-EM (esi+ MH⁺ = 396,3, RT = 3,86 min), TLC R_f = 0,48 (EtOAc/Hex al 25%).

50

Ejemplo 46

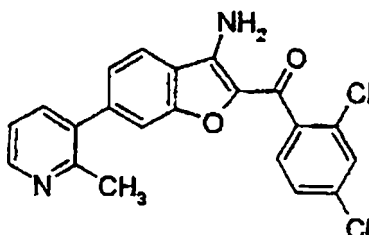
Procedimiento C-2

55

Preparación de [3-amino-6-(2-metil-3-piridinil)-1-benzofuran-2-il](2,4-diclorofenil)metanona

60

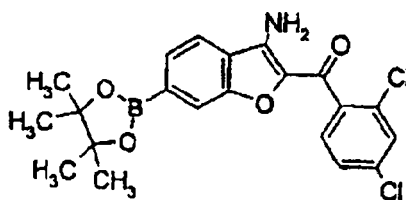
65



ES 2 271 537 T3

Etapa 1

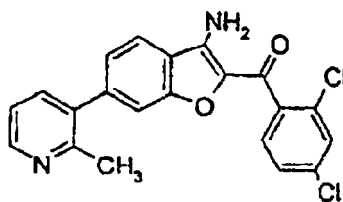
Preparación del material de partida: [3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofuran-2-il](2,4-diclorofenil)metanona



Una solución de (3-amino-6-yodo-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)metanona (225 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (2,6 ml) se desgasificó con argón durante 30 min. En ese momento se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (12,8 mg, 0,02 mmol, 0,03 eq) seguido de trietilamina (0,22 ml, 1,56 mmol, 3,0 eq) y pinacolborano (0,13 ml, 0,89 mmol, 1,7 eq). La reacción se burbujeó con argón durante otros 10 min y después se calentó a 80°C toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 1,5% para dar 154,5 mg (68,7%) de una espuma naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 a 7,48 (m, 6 H), 1,28 (s, 12H); CL-EM (ES MH⁺ = 432/434, RT = 3,97 min).

Etapa 2

Preparación del compuesto del título: [3-amino-6-(2-metil-3-piridinil)-1-benzofuran-2-il](2,4-diclorofenil)metanona



Una solución de [3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofuran-2-il](2,4-diclorofenil)metanona (65 mg, 0,15 mmol) en tolueno (1,0 ml) y etanol (1,0 ml) se desgasificó con argón durante 30 min. En ese momento se añadió 3-bromo-2-metilpiridina (33,6 mg, 0,20 mmol, 1,3 eq) seguido de bis[1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paldio(II), complejo con diclorometano (1:1) (12,3 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,38 ml). La reacción se burbujeó con argón durante otros 15 min y después se calentó a 80°C toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano de 45 a 65% para dar 23 mg (38,5%) de un sólido amarillo como producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,46 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,64 a 7,56 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,31 a 7,27 (m, 2H), 2,41 (s, 3H); CL-EM (ES MH⁺ = 397/399, RT = 2,34 min).

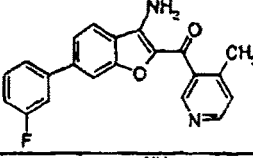
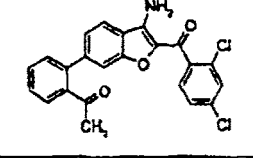
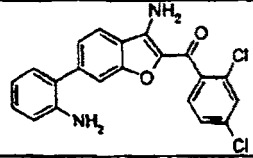
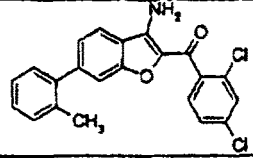
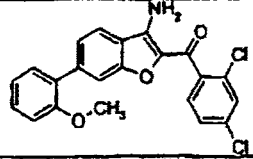
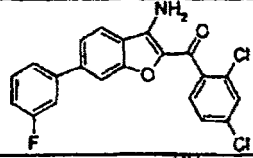
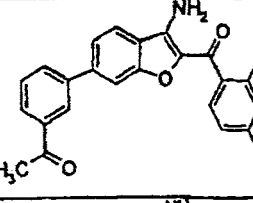
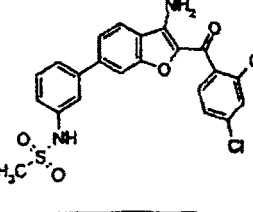
Se prepararon compuestos adicionales ilustrados en la siguiente Tabla 2, de una forma similar a la descrita antes, eligiendo los materiales de partida adecuados que son fácilmente accesibles y/o cuya síntesis se enseña en este documento, y usando el procedimiento descrito antes u otros procedimientos químicos convencionales conocidos en la técnica.

TABLA 2

Ejemplos de compuestos de Fórmula (I) sintetizados usando el Procedimiento general C

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) o RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
47		R _f = 0,213 [50% EtOAc/HEX]	359,0	A-3	com	C-1

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) o RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
48		R _f = 0,14 [25% EtOAc/HEX]	401/403	com	com	C-1
49		R _f = 0,14 [25% EtOAc/HEX]	427/429	com	com	C-1
50		R _f = 0,35 (25% EtOAc/HEX)	388/390	com	com	C-1
51		R _f = 0,245 (25% EtOAc/HEX)	426,0	com	com	C-1
52		R _f = 0,34 (50% EtOAc/HEX)	397,0	com	com	C-1
53		R _f = 0,25 (25% EtOAc/HEX)	388/390	com	com	C-1
54		R _f = 0,13 (25% EtOAc/HEX)	430/432	com	com	C-1
55		R _f = 0,30 (25% EtOAc/HEX)	412/414	com	com	C-1
56		R _f = 0,08 (25% EtOAc/HEX)	407/409	com	com	C-1

Ejemplo	Estructura	R_f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
57		$R_f = 0,10$, HEX/EtOAc = 50/50	347,0	A-3	com	C-1
58		$R_f = 0,21$ (25%EtOAc/HEX) RT = 3,45	424,3	com	com	C-1
59		$R_f = 0,15$ (25%EtOAc/HEX) RT = 3,25	397,3	com	com	C-1
60		$R_f = 0,48$ (25%EtOAc/HEX) RT = 3,86	396,3	com	com	C-1
61		$R_f = 0,35$ (25%EtOAc/HEX) RT = 3,69	412,3	com		C-1
62		$R_f = 0,75$ [50% EtOAc/HEX]	400/402	com	com	C-1
63		$R_f = 0,65$ [50% EtOAc/HEX]	424/426	com	com	C-1
64		$R_f = 0,35$ [50% EtOAc/HEX]	475/477	com	com	C-1

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
65		R _f = 0,75 [50% EtOAc/HEX]	418/420	com	com	C-1
66		R _f = 0,75 [50% EtOAc/HEX]	416/418	com	com	C-1
67		R _f = 0,75 [50% EtOAc/HEX]	396/398	com	com	C-1
68		R _f = 0,75 [50% EtOAc/HEX]	426/428	com	com	C-1
69		R _f = 0,27 (50% EtOAc/HEX) RT = 2,13	398,0	A-4	com	C-1
70		R _f = 0,33 [30% EtOAc/HEX]	375,0	com	com	C-1
71		R _f = 0,25, HEX/EtOAc = 70/30	392,0	com	com	C-1
72		R _f = 0,33, HEX/EtOAc = 70/30	380,0	com	com	C-1

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
73		R _f = 0,40 [30% EtOAc/HEX]	364,0	com	com	C-1
74		R _f = 0,46 (50%EtOAc/HEX) RT = 3,12	373,4	A-4	com	C-1
75		R _f = 0,51 (50%EtOAc/HEX) RT = 3,25	389,4	A-4	com	C-1
76		R _f = 0,46 (50%EtOAc/HEX) RT = 3,26	389,4	A-4	com	C-1
77		R _f = 0,15, HEX/EtOAc = 50/50	443,0	com	com	C-1
78		R _f = 0,14 [50% EtOAc/HEX]	439/441	com	com	C-1
79		R _f = 0,43 (75%EtOAc/HEX) RT = 2,26	374,1	A-4	com	C-1
80		R _f = 0,10 [30% EtOAc/HEX]	343,0	com	com	C-1

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H]⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
81		R _f = 0,45 [30% EtOAc/HEX]	387,0	com	com	C-1
82		R _f = 0,43 [30% EtOAc/HEX]	367,0	com	com	C-1
83		R _f = 0,10 [30% EtOAc/HEX]	399,0	com	com	C-1
84		R _f = 0,15 [30% EtOAc/HEX]	435,0	com	com	C-1
85		R _f = 0,50 [30% EtOAc/HEX]	360,0	com	com	C-1
86		R _f = 0,50 [30% EtOAc/HEX]	376,0	com	com	C-1
87		R _f = 0,35 [30% EtOAc/HEX]	384,0	com	com	C-1
88		R _f = 0,46 [30% EtOAc/HEX]	410,0	com	com	C-1

Ejemplo	Estructura	R_f (TLC disolvente) o RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (II)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
89		$R_f = 0,40$ [30% EtOAc/HEX]	372,0	com	com	C-1
90		$R_f = 0,45$ [30% EtOAc/HEX]	426,0	com	com	C-1
91		$R_f = 0,05$, HEX/EtOAc = 70/30	367,0	A-4	com	C-1
92		$R_f = 0,28$, HEX/ETAC = 70/30	411,0	A-4	com	C-1
93		$R_f = 0,28$, HEX/EtOAc = 70/30	391,0	A-4	com	C-1
94		$R_f = 0,10$, HEX/EtOAc = 70/30	423,0	A-4	com	C-1
95		$R_f = 0,08$, HEX/EtOAc = 70/30	349,0	A-2	com	C-1
96		$R_f = 0,05$, HEX/EtOAc = 70/30	459,0	A-4	com	C-1

Ejemplo	Estructura	R_f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
97		$R_f = 0,30$, HEX/EtOAc = 70/30	384,0	A-4	com	C-1
98		$R_f = 0,08$, HEX/EtOAc = 70/30	381,0	A-4	com	C-1
99		$R_f = 0,30$, HEX/EtOAc = 70/30	373,0	A-2	com	C-1
100		$R_f = 0,05$, HEX/EtOAc = 70/30	405,0	A-2	com	C-1
101		$R_f = 0,05$, HEX/EtOAc = 70/30	441,0	A-2	com	C-1
102		$R_f = 0,10$, HEX/EtOAc = 70/30	363,0	A-2	com	C-1
103		$R_f = 0,14$ (50% EtOAc/HEX) RT = 2,50	363,4	A-2	com	C-1
104		$R_f = 0,10$, HEX/EtOAc = 50/50	423,0	A-6	com	C-1

Ejemplo	Estructura	R_f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
105		$R_f = 0,11$ (100% EtOAc)	426,0	com	com	C-2
106		$R_f = 0,10$ (25% EtOAc/HEX)	383,0	com	com	C-2
107		$R_f = 0,15$ (sílice, EtOAc:HEX, 4:6)	461,0	com	com	C-2
108		$R_f = 0,13$ (sílice, EtOAc/HEX, 3/7)	412,0	com	com	C-2
109		$R_f = 0,11$ (sílice, MeOH/CH ₂ Cl ₂ , 6/94)	435	com	com	C-2
110		$R_f = 0,09$ (sílice, EtOAc/HEX, 3/7)	426,0	com	com	C-2
111		$R_f = 0,26$ (sílice, EtOAc/HEX, 3/7)	426,0	com	com	C-2

Ejemplo	Estructura	R_f (TLC disolvente) o RT (min)*	CL/EM ([M+H]+)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
112		$R_f = 0,23$ (SiLICE, EtOAc/HEX, 3/7)	421,0	com	com	C-2
113		$R_f = 0,29$ (SiLICE, EtOAc/HEX, 3/7)	519,0	com	H-11	C-2
114		$R_f = 0,55$, 100% EtOAc	472 / 474	com	H-6	C-2
115		$R_f = 0,18$ (SiLICE, EtOAc/HEX, 6/4)	505,0	com	H-11	C-2
116		$R_f = 0,15$ (10% MeOH/EtOAc)	399,0	com	com	C-2
117		$R_f = 0,23$, HEX/EtOAc = 70/30	465 / 467	com	H-10	f
118		$R_f = 0,14$ (SiLICE, EtOAc/HEX, 1/1)	467,0	com	H-12	C-2

Ejemplo	Estructura	R_f (TLC disolvente) o RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
119		$R_f = 0,24$ (SÍLICE, EtOAc/HEX, 3/2)	439,0	com	H-13	C-2
120		$R_f = 0,33$ (100% EtOAc)	386,0	com	com	C-2
121		$R_f = 0,32$ (100% EtOAc)	386,0	com	com	C-2
122		$R_f = 0,12$, HEX/EtOAc = 70/30	382,0	A-4	com	C-2
123		$R_f = 0,14$, HEX/EtOAc = 70/30	398/ 400	com	com	C-2
124		$R_f = 0,30$ (SÍLICE, MeOH/CH2Cl2, 8/92)	494,0	com	H-12	C-2
125		$R_f = 0,17$ (SÍLICE, EtOAc/HEX, 4/1)	439,0	com	H-14	C-2
126		$R_f = 0,07$ (SÍLICE, EtOAc/HEX, 7/3)	465,0	com	H-12	C-2

Ejemplo	Estructura	R_f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
127		$R_f = 0,30$ (SILICE, MeOH/CH ₂ Cl ₂ , 6/94)	462,0	com	H-12	C-2
128		$R_f = 0,32$, HEX/EtOAc = 70/30	425 / 427	com	com	C-2
129		$R_f = 0,13$ (SILICE, EtOAc/HEX, 4/6)	465,0	com	H-13	C-2
130		$R_f = 0,24$ (SILICE, EtOAc/HEX, 4/6)	453,0	com	H-13	C-2
131		$R_f = 0,10$ (SILICE, EtOAc/HEX, 6/4)	453,0	com	H-4	C-2
132		$R_f = 0,35$ (SILICE, EtOAc/HEX, 4/6)	440,0	com	H-15	C-2
133		$R_f = 0,17$ (SILICE, EtOAc/HEX, 8/1)	469,0	com	H-13	C-2

Ejemplo	Estructura	R_f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
134		$R_f = 0,55$, 100% EtOAc	472 / 474	com	H-6	C-2
135		$R_f = 0,45$, HEX/EtOAc = 70/30	445 / 447	com	com	C-2
136		$R_f = 0,14$ (sílice, EtOAc/HEX, 1/1)	483,0	com	H-13	C-2
137		$R_f = 0,17$ (sílice, EtOAc/HEX, 7/3)	453,0	com	H-13	C-2
138		$R_f = 0,10$ (sílice, EtOAc/HEX, 3/7)	475,0	com	H-11	C-2
139		$R_f = 0,15$ (sílice, EtOAc/HEX, 3/7)	489,0	com	H-11	C-2
140		$R_f = 0,23$, HEX/EtOAc = 70/30	401 / 403	com	H-7	C-2
141		$R_f = 0,30$, HEX/EtOAc = 70/30	413,0	com	H-8	C-2

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) o RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
142		R _f = 0,26 (sílice, EtOAc/HEX, 3/2)	423,0	A-2	H-13	C-2
143		R _f = 0,12 (sílice, EtOAc/HEX, 4/1)	453,0	com	H-14	C-2
144		R _f = 0,33, HEX/EtOAc = 70/30	412 / 414	com	H-9	C-2
145		R _f = 0,29 (40% EtOAc/HEX)	419,0	com	com	C-2

Notas:

*A continuación se dan las condiciones de CL-EM: los HPLC - espectros de masas por electropulverización (HPLC ES-EM) se obtuvieron usando un sistema de HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 306, un autoinyector Gilson 215, un detector de matriz de diodos Gilson, una columna C-18 YMC Pro (2 x 23 mm, 120 Å), y un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass LCZ con ionización por electropulverización de flujo normal. Los espectros hacían un barrido de 120-1000 uma en 2 segundos. Los datos de ELSD (Detector evaporativo de difracción de la luz) también se adquirieron como un canal análogo. Se usó elución con gradiente con el tampón A de acetonitrilo en agua al 2% con TFA al 0,02% y el tampón B de agua en acetonitrilo al 2% con TFA al 0,02% a 1,5 ml/min. Las muestras se eluyeron de la siguiente forma: 90% de A durante 0,5 min con subida a 95% de B en 3,5 min y se mantuvo a 95% de B durante 0,5 min y después la columna se devolvió a las condiciones iniciales en 0,1 min. El tiempo total del experimento es 4,8 min.

**com significa disponible comercialmente.

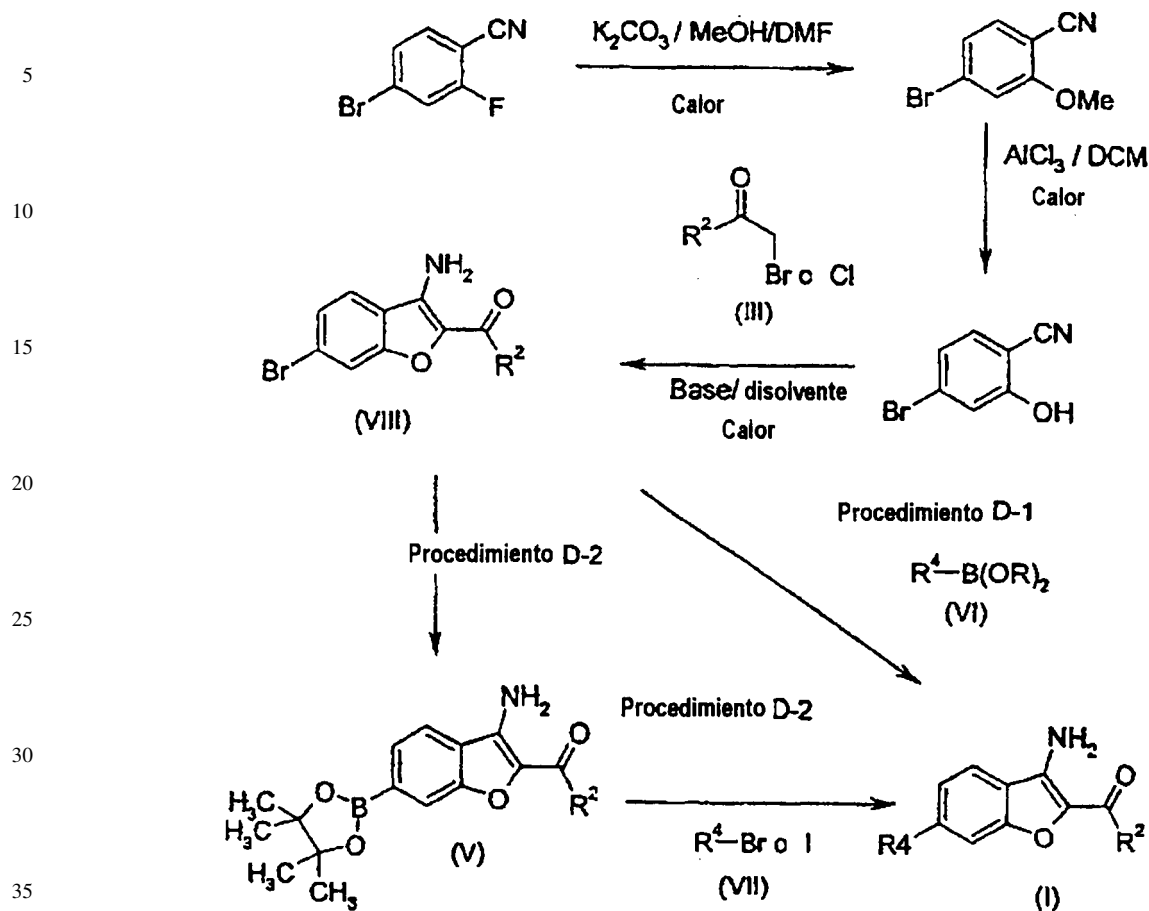
Procedimiento general D

Preparación de compuestos de Fórmula (I) vía 6-bromo-benzofuranos intermedios (VIII) y boronatos (V) y (VI)

En los esquemas de reacción para el Procedimiento general D-1 y D-2 y el siguiente esquema de reacción para el Procedimiento general D-3, se ilustran procedimientos alternativos para preparar los compuestos de fórmula (I).

En los procedimientos generales D-1 y D-2, se usó el producto intermedio común [(3-amino-6-bromo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (VIII) para preparar los análogos de benzofurano sustituidos de fórmula (I). Los compuestos (VIII) se sintetizaron a partir de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo usando tres conversiones químicas sencillas (véase la sección experimental) como se ilustra en el siguiente esquema de reacción. Las reacciones de acoplamiento mediadas por paladio entre el compuesto (VIII) y los ácidos aril-borónicos o boronatos (VI) proporcionaron los compuestos deseados de fórmula (I). Alternativamente, el 6-bromo-benzofurano (VIII) se convirtió en el boronato (V), el cual después se usó para preparar los compuestos deseados vía el acoplamiento mediado por paladio con los haluros de arilo (VII).

Esquema de reacción para los Procedimientos generales D-1 y D-2



40

45

50

55

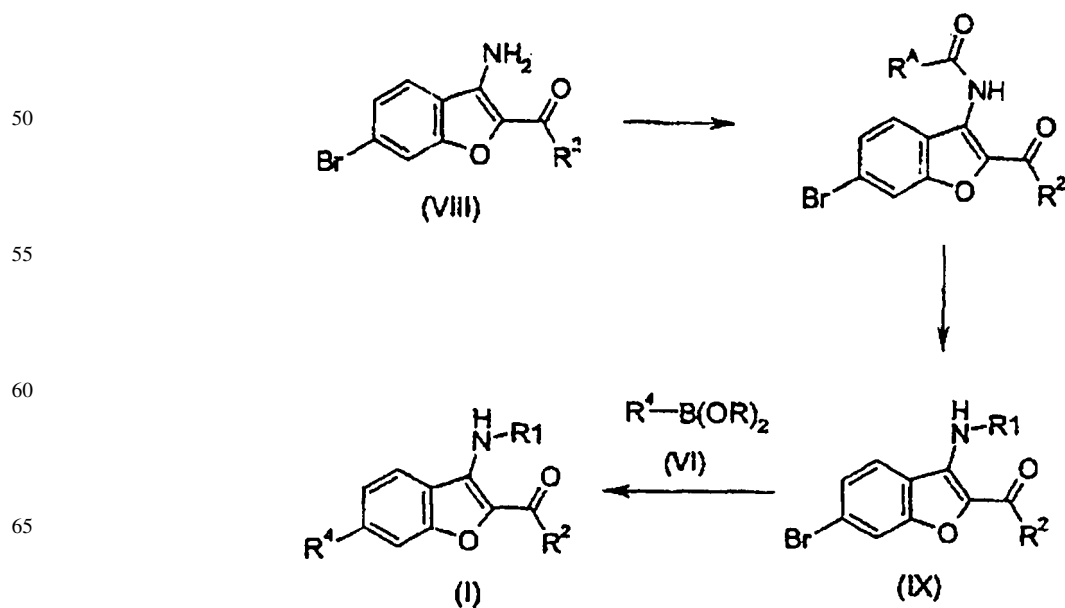
60

65

Quando R^1 = alquilo inferior en la fórmula (I), se preparó según el procedimiento general D-3. El producto intermedio (VIII) se aciló por procedimientos convencionales seguido de reducción con borano para formar el producto intermedio (IX). Las reacciones de acoplamiento mediadas por paladio entre el compuesto (IX) y los ácidos arilborónicos o boronatos (VI) proporcionaron los compuestos deseados de fórmula (I).

Esquema de reacción para el Procedimiento general D-3

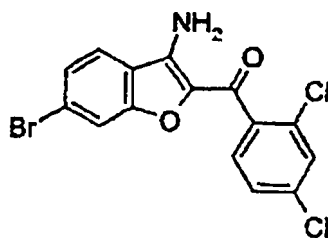
45 Procedimiento D-3



ES 2 271 537 T3

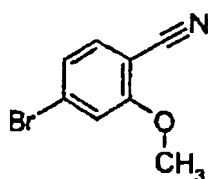
Ejemplo 146

Preparación de [(3-Amino-6-bromo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona



Etapa 1

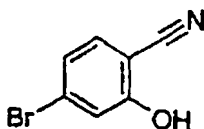
Preparación del material de partida: 4-bromo-2-metoxi-benzonitrilo



Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (15,0 g, 75,0 mmol), metanol (30,4 ml, 350 mmol) y carbonato potásico (31,1 g, 225 mmol) en DMF (150 ml) se agitó en atmósfera de argón a 55°C toda la noche. En ese momento la TLC (cloruro de metileno al 100%) puso de manifiesto que no había material de partida, y la mezcla de reacción se vertió en éter (300 ml) y agua (150 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando (15,2 g, 95,5%) de 4-bromo-2-metoxi-benzonitrilo en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H): EM CG-EM (M⁺ = 211; RT = 6,15 min).

Etapa 2

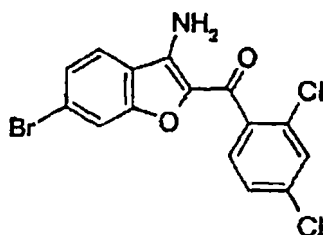
Preparación del producto intermedio: 4-bromo-2-hidroxi-benzonitrilo



A una solución agitada de 4-bromo-2-metoxi-benzonitrilo (4,60 g, 21,7 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió cloruro de aluminio (14,5 g, 108 mmol). Después de agitar en atmósfera de argón durante 10 min, se añadió más cloruro de metileno (30 ml), y la mezcla se dejó calentar a reflujo en atmósfera de argón toda la noche. Después la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida, proporcionando (4,09 g, 95,2%) de 4-bromo-2-hidroxi-benzonitrilo en forma de un producto de color ligeramente gris. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H); TLC R_f = 0,78 (acetato de etilo - hexano al 50%).

Etapa 3

[(3-Amino-6-bromo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona



ES 2 271 537 T3

Este compuesto se preparó a partir de 4-bromo-2-hidroxi-benzonitrilo (4,0 g, 20,3 mmol) de la forma descrita para la [(3-amino-6-yodo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (Ejemplo C-1 etapa 2), proporcionando 6,1 g (78%) de [(3-amino-6-bromo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)]-metanona en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,7 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 4H), 7,44, (dd, J = 8,5 Hz, 1,7 Hz, 1H). EM CL-EM (MH⁺ = 386,1), CL-EM RT: 3,68 min.

Ejemplo 147

Procedimiento D-1

10

Acoplamiento mediado por paladio entre (3-amino-6-bromo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona y ácidos aril-borónico o boronatos

15

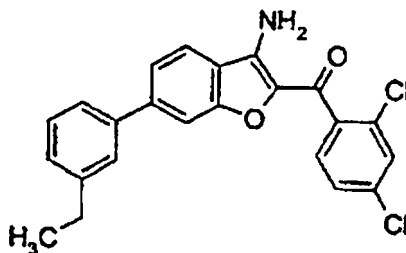
Se siguieron los procedimientos exactos descritos en la etapa 3 del Ejemplo C-1 excepto que se usó la [(3-amino-6-bromo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (VIII) en lugar de [(3-amino-6-yodo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (IV)]. Se puede encontrar una reacción similar en la etapa 2 del Ejemplo D-3.

Ejemplo 148

20 Procedimiento D-2

Preparación de [3-amino-6-(3-etil-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

25



30

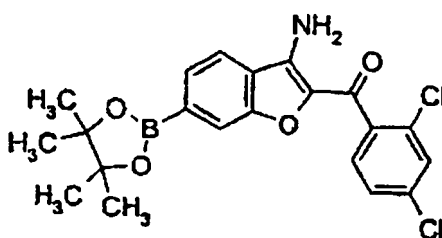
35

Etapa 1

40

Preparación de [3-Amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

45



50

55

Una mezcla de [(3-amino-6-bromo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (2,5 g, 6,5 mmol), acetato potásico (1,97 g, 19,5 mmol), bis(pinacolato) de diboro (1,99 g, 7,79 mmol), en DMSO anhidro se desgasificó en atmósfera de Ar durante 30 min. Después se añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (0,53 g, 0,65 mmol) y la mezcla se desgasificó 10 min adicionales. Después la reacción se calentó a 100°C durante 3,5 h. Después la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por columna de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano al 25% proporcionando 1,2 g (43%) de 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (CDCl₂) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,34, (dd, J = 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,93 (s ancho, 2H), 1,33 (3,12 H). EM CL-EM (MH⁺ = 432,3, 434,2), CL-EM RT: 3,95 min.

65

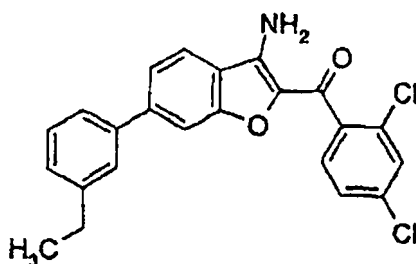
Etapa 2

Preparación de [3-amino-6-(3-etil-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

5

10

15



Este compuesto se preparó a partir de 1-bromo-3-etil-benceno (0,06 g, 0,30 mmol) de la forma descrita para la [3-amino-6-(2-metil-piridinil)-1-benzofuran-2-il]-(2,4-diclorofenil)metanona (Ejemplo C-2, etapa 2), proporcionando 35,1 mg (37%) de [3-amino-6-(3-etil-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,67 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,25-7,21 (dm, J = 4 Hz, 1H), 6,04 (s ancho, 2H), 2,72 (q, J = 6 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 6 Hz, 3H). EM CL-EM (MH⁺ = 410,3, 412,1), CL-EM RT: 4,17 min.

25 Ejemplo 149

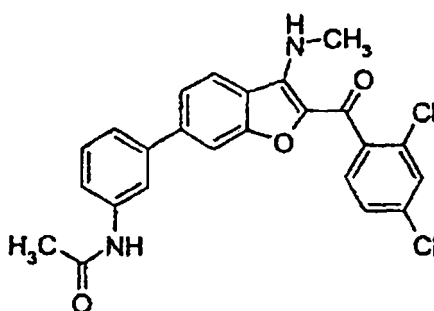
Procedimiento D-3

Preparación de N-{3-[2-(2,4-dicloro-benzoil)-3-metilamino-benzofuran-6-il]-1-fenil}-acetamida

30

35

40



45

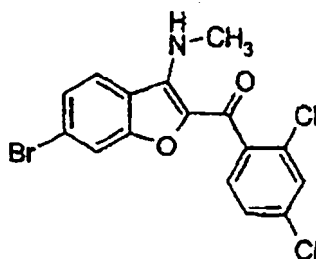
Etapa 1

Preparación del producto intermedio (6-Bromo-3-metilamino-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

50

55

60



El anhídrido acético-fórmico se hizo por el siguiente procedimiento: se añadió gota a gota ácido fórmico (1,5 ml, 39 mmol) a anhídrido acético (3 ml, 32 mmol) en un matraz de 250 ml en un baño de hielo, seguido de calentamiento suave a 60°C durante 2 h. Al matraz enfriado de anhídrido acético-fórmico (2,5 eq.) se añadió la solución de (3-amino-6-bromo-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona preparada según el procedimiento D (5 g, 13 mmol, 1 eq) en 20 ml de THF anhidro. La reacción se calentó a reflujo a 70°C durante 40 h. Mientras se enfriaba la reacción precipitó mucho sólido. El sólido blanco se filtró, se lavó con THF y se secó en un horno a vacío. El producto así

ES 2 271 537 T3

5 formado se suspendió en 40 ml de THF y se añadió gota a gota borano-sulfuro de metilo (3 ml, 32 mmol, 2,5 eq) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo durante 3 h, se añadieron 10 ml de metanol, se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se evaporó para dar un material verde pegajoso. Se formó un sólido blanco mientras se añadía EtOAc a la mezcla y el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por MPLC (Biotage). Se obtuvieron 700 mg (14%) de (6-bromo-3-metilamino-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,98 (m ancho, 1H), 7,82 (d, J=8 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2 Hz, 1H), 7,48 (d, J=2 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8 Hz, 1H), 7,35 (t, J=2 Hz, 1H), 7,33(t, J=2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H). EM CL-EM MH⁺ = 398/400/402; R_f = 0,72, EtOAc - HEX al 50%.

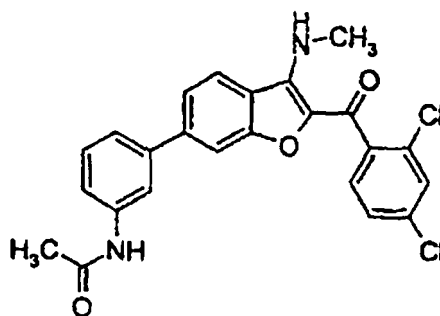
10 Etapa 2

Preparación de N-{3-[2-(2,4-Dicloro-benzoil)-3-metilamino-benzofuran-6-il]-fenil}-acetamida

15

20

25



30

35

40

45

50

55

60

65

Una solución de (6-bromo-3-metilamino-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (100 mg, 0,25 mmol) en éter dimetílico del etilenglicol (1 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. En ese momento se añadió ácido 3-acetamidobenceno-borónico (49 mg, 0,28 mmol, 1,1 eq) en éter dimetílico del etilenglicol (4 ml) desgasificado seguido de complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloro-paladio(II) (20 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq) y carbonato de sodio acuoso 2 M (0,63 ml, 1,25 mmol, 5 eq). La reacción se burbujeó con argón durante 10 min y se calentó a 80°C durante 5 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó a vacío. La purificación usando TLC preparativa dio 66,4 mg (59%) de N-{3-[2-(2,4-dicloro-benzoil)-3-metilamino-benzofuran-6-il]-fenil}-acetamida en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,0 (q ancho, J=5,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,63 (s ancho, 1H), 7,50 a 7,33 (m, 3H), 2,21 (s, 3H). EM CL-EM MH⁺ = 453,2/455,2; R_f = 0,13, EtOAc - HEX al 50%.

Los otros compuestos de la Tabla 3 se pueden preparar de una forma similar a la descrita antes, eligiendo los materiales de partida adecuados que son fácilmente accesibles y/o cuya síntesis se enseña en este documento, y usando el procedimiento descrito antes u otros procedimientos químicos convencionales conocidos en la técnica.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 271 537 T3

TABLA 3

Ejemplos sintetizados usando el Procedimiento D

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
150		RT = 4,17	410,3	com	com	D-2
151		R _f = 0,13 a 50/50 EtOAc/HEX	453,2/455,2	com	com	D-3
152		RT = 3,94	416,1	com	com	D-1
153		R _f = 0,09 (50% EtOAc/HEX)	489,0	com	H-4	D-2
154		R _f = 0,19 (75% EtOAc/HEX)	454,0	com	H-5	D-2
155		RT = 4,33	402,1	com	com	D-2

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
156		RT = 3,54	444,1	com	H-3	D-2
157		RT = 4,41	428,2	com	com	D-2
158		RT = 3,78	460,1	com	H-3	D-2
159		RT = 2,96	445,1	A-2	com	D-2
160		RT = 3,58	437,2	A-2	com	D-2
161		RT = 2,89	423,2	A-2	com	D-2
162		RT = 3,00	437,2	A-2	com	D-2
163		RT = 3,82	405,2	A-2	com	D-2

Ejemplo	Estructura	R_f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
164		$R_f = 0,21$ (50% EtOAc/HEX); CONTIENE ~5% IMPUREZAS (BIS- ADUCTO D)	489,0	com	H-4	D-2
165		$R_f = 0,3$ (50% EtOAc/HEX); CONTIENE ~5% DEL BIS- ADUCTO D.	504,0	com	H-4	D-2
166		RT = 4,37	402,1	com	com	D-2
167		RT = 3,06	458,0	com	H-1, H-3	D-2
168		$R_f = 0,08$ (50% EtOAc/HEX)	473,0	A-2	H-4	D-2
169		RT = 4,03	488,2	com	H-2, H-3	D-2
170		RT = 3,91	474,1	com	H-2, H-3	D-2

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
171		R _f 0,59 50/50 EtOAc/HEX	441,1/443,1	com	com	D-3
172		R _f 0,70 50/50 EtOAc/HEX	426,2/428,2	com	com	D-3
173		R _f 0,28 50/50 EtOAc/HEX	489,1/491,1	com	com	D-3
174		R _f 0,76 50/50 EtOAc/HEX	410,1/412,1	com	com	D-3
175		R _f 0,74 50/50 EtOAc/HEX	464,1/466,1	com	com	D-3

45 Notas:

*A continuación se dan las condiciones de CL-EM: los HPLC - espectros de masas por electropulverización (HPLC ES-EM) se obtuvieron usando un sistema de HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 306, un autoinyector Gilson 215, un detector de matriz de diodos Gilson, una columna C-18 YMC Pro (2 x 23 mm, 120 Å), y un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass LCZ con ionización por electropulverización de flujo normal. Los espectros hacían un barrido de 120-1000 uma en 2 segundos. Los datos de ELSD (Detector evaporativo de difracción de la luz) también se adquirieron como un canal análogo. Se usó elución con gradiente con el tampón A de acetonitrilo en agua al 2% con TFA al 0,02% y el tampón B de agua en acetonitrilo al 2% con TFA al 0,02% a 1,5 ml/min. Las muestras se eluyeron de la siguiente forma: 90% de A durante 0,5 min con subida a 95% de B en 3,5 min y se mantuvo a 95% de B durante 0,5 min y después la columna se devolvió a las condiciones iniciales en 0,1 min. El tiempo total del experimento es 4,8 min.

**com significa disponible comercialmente.

60 Procedimiento general E

Preparación de benzofuranos sustituidos con N-heterociclo

Los procedimientos E-1 a E-4 ilustrados en los siguientes Esquemas de reacción generales fueron los medios usados para preparar los ejemplos de esta invención en los que los sustituyentes R⁴ están unidos al núcleo de benzofurano por un átomo de nitrógeno. Los ejemplos E-1 a E-4 describen diferentes formas de preparar los 2-cianofenoles adecuadamente sustituidos (productos intermedios XI o XIII). La condensación del compuesto (XI) o (XII) con 1-aril-halogenoetanona (III) en condiciones básicas (tales como carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato de

ES 2 271 537 T3

sodio, DBU) en un disolvente tal como DMF, MeCN, a temperaturas entre temperatura ambiente y 100°C para dar los productos deseados de fórmula (I).

Esquema de reacción para los Procedimientos generales E-1, E-2, E-4

5

10

15

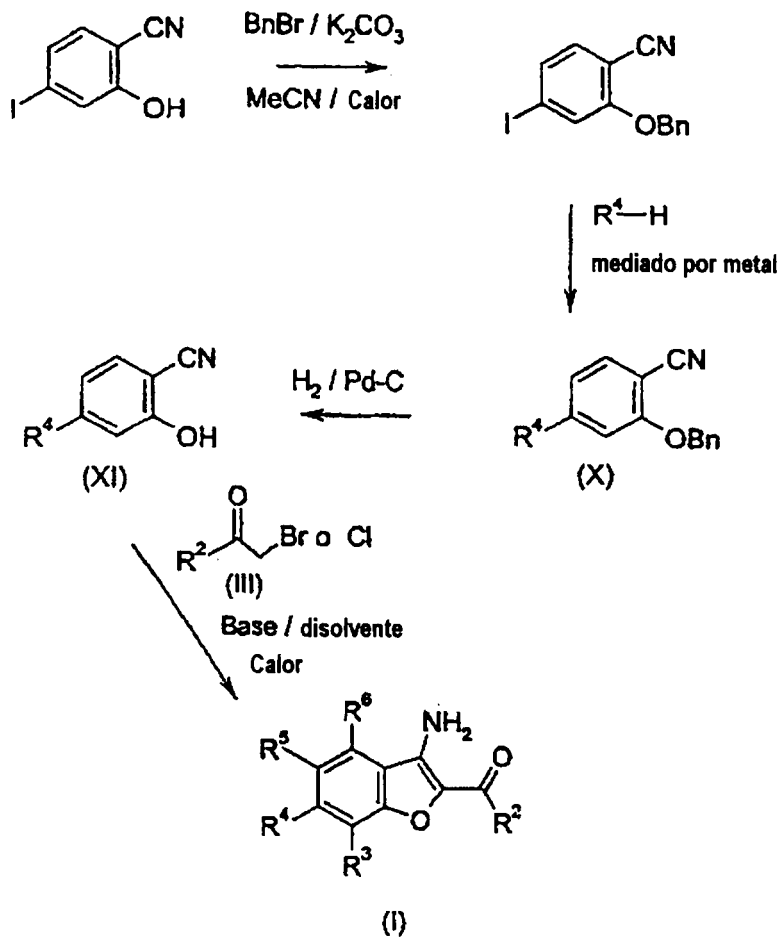
20

25

30

35

40



Esquema de reacción para el Procedimiento general E-3

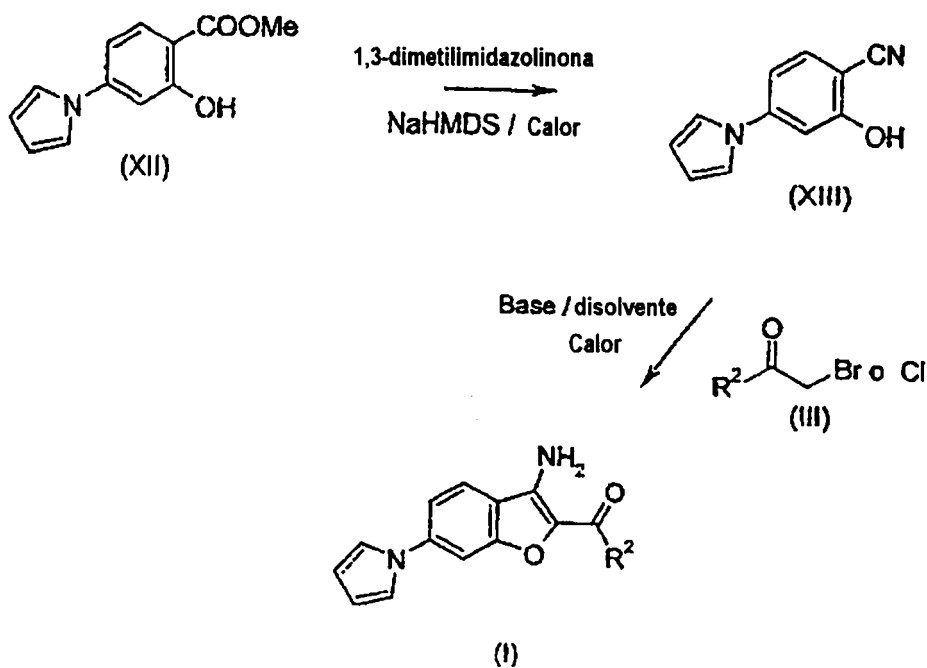
45

50

55

60

65

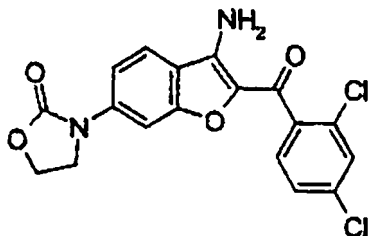


ES 2 271 537 T3

Ejemplo 176

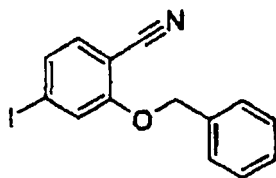
Procedimiento E-1

5 Preparación de 3-[3-amino-2-(2,4-diclorobenzoyl)-1-benzofuran-6-il]-1,3-oxazolidin-2-ona



Etapa 1

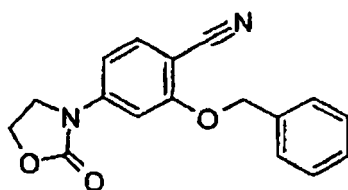
20 Preparación del material de partida: 2-(benciloxi)-4-yodobenzonitrilo



Una mezcla de 2-ciano-5-yodofenol (963 mg, 3,93 mmol), bromuro de bencilo (0,51 ml, 4,32 mmol, 1,1 eq), y carbonato potásico (597,5 mg, 4,32 mmol, 1,1 eq) en acetonitrilo anhidro se agitó a temperatura de reflujo en atmósfera de argón durante 17 h. La reacción resultante se vertió en acetato de etilo (300 ml) y agua (150 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. La capa orgánica después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un sólido blanco (1,31 g, 99,5%). CG-EM (ES MH⁺ = 336); TLC R_f = 0,27 (acetato de etilo - hexano al 5%).

Etapa 2

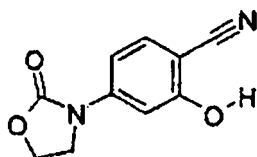
40 Preparación del material de partida: 2-(benciloxi)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-benzonitrilo



Una solución de 2-(benciloxi)-4-yodobenzonitrilo (400 mg, 1,19 mmol), 2-oxazolidona (519,6 mg, 5,97 mmol, 5,0 eq), cobre (140,3 mg, 2,21 mmol, 1,85 eq), carbonato potásico (240,8 mg, 1,74 mmol, 1,46 eq), y yoduro potásico (309,1 mg, 1,86 mmol, 1,56 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4,8 ml) se agitó a 150°C durante 19 h. La reacción naranja resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - diclorometano - hexano 4:1:5 en v/v para proporcionar 142,6 mg (40,6%) del producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 a 7,34 (m, 5 H), 7,25 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,45 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 8,7 Hz, 2H); CL-EM (ES MH⁺ = 294,9, RT = 2,82 min).

Etapa 3

60 Preparación de 2-hidroxi-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzonitrilo

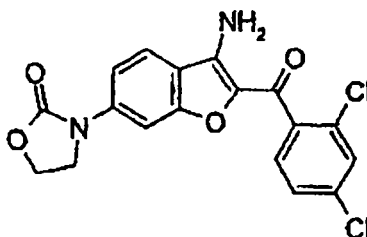


ES 2 271 537 T3

A un matraz seco cargado con Pd/C al 10% (14,0 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq) se añadió una solución de 2-(benciloxi)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzoniitrilo (140 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano-etanol 1:1 (16 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno suministrado mediante un balón acoplado durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró para proporcionar 90,5 mg (93%) de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,25 (s ancho, 1H); TLC R_f = 0,14 (acetato de etilo - hexano al 75%).

Etapa 4

Preparación de 3-[3-amino-2-(2,4-diclorobenzoil)-1-benzofuran-6-il]-1,3-oxazolidin-2-ona

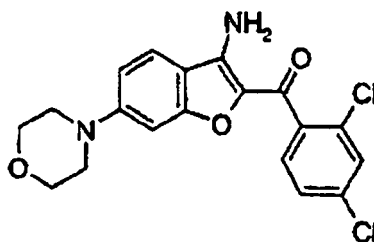


A una solución agitada de 2-hidroxi-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzoniitrilo (62 mg, 0,30 mmol) y 2,2',4'-tricloroacetofenona (101,8 mg, 0,46 mmol, 1,5 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3,0 ml) se añadió carbonato potásico (63,0 mg, 0,46 mmol, 1,5 eq), y la mezcla de reacción naranja se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción de color vino oscuro resultante se vertió en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. La capa orgánica después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 60%. La cristalización en diclorometano - hexano proporcionó el benzofurano en forma de un sólido naranja (43 mg, 36,2%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 a 7,52 (m, 4H), 4,43 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 8,7 Hz, 2H); CL-EM (ES MH⁺ = 391/393, RT = 3,00 min.).

Ejemplo 177

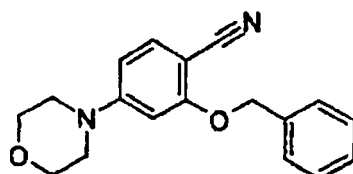
Procedimiento E-2

Preparación de (3-Amino-6-morfolin-4-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona



Etapa 1

2-(benciloxi)-4-(morfolin-4-il)benzoniitrilo



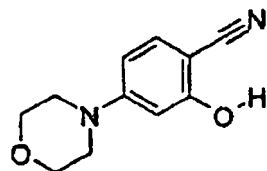
Una solución de 2-(benciloxi)-4-yodobenzoniitrilo (350 mg, 1,04 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (95,6 mg, 0,10 mmol, 0,1 eq), tritolil-fosfato (95,3 mg, 0,31 mmol, 0,3 eq), terc-butóxido potásico (281,0 mg, 2,92 mmol, 2,8 eq) en dioxano anhidro (5,2 ml) se desgasificó en atmósfera de argón. Después de 20 min, se añadió morfolina (0,22 ml, 2,51 mmol, 2,4 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato

ES 2 271 537 T3

de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida, y el material bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo/hexano al 30% para proporcionar 220,5 mg (71,7%) del producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,48 a 7,33 (m, 6H), 6,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 4H); CL-EM (ES MH⁺ = 295, RT= 3,09 min); R_f = 0,17 (acetato de etilo - hexano al 30%).

Etapa 2

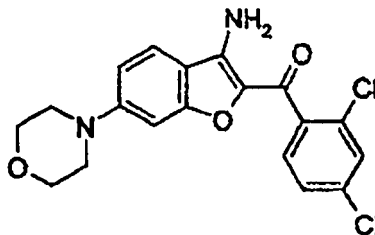
Preparación de 2-hidroxi-4-(morfolin-4-il)benzonitrilo



A un matraz seco cargado con Pd/C al 10% (25,0 mg, 0,08 mmol, 0,1 eq) se añadió una solución de 2-(benciloxi)-4-(morfolin-4-il)benzonitrilo (250 mg, 0,85 mmol) en acetato de etilo - etanol 1:1 en v/v (8,5 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno suministrado mediante un balón acoplado durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró. La cristalización en diclorometano - hexanos dio 164,2 mg (94,7%) de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,64 (s ancho, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 9,0 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,15 (t, J = 5,1 Hz, 4H); CL-EM (ES MH⁺ = 205, RT= 2,01 min); R_f = 0,21 (acetato de etilo - hexano al 50%).

Etapa 3

Preparación de (3-Amino-6-morfolin-4-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

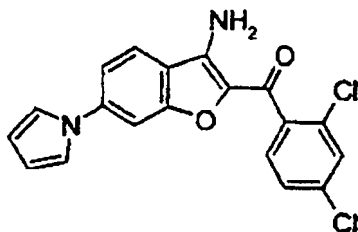


A una solución agitada de 2-hidroxi-4-(morfolin-4-il)benzonitrilo (75 mg, 0,37 mmol) y 2,2',4-tricloroacetofenona (123,1 mg, 0,55 mmol, 1,5 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3,7 ml) se añadió carbonato potásico (76,1 mg, 0,46 mmol, 1,5 eq), y la mezcla de reacción naranja se agitó a 80°C durante 17 h. La reacción de color vino oscuro resultante se vertió en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. La capa orgánica después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 30%. La cristalización en éter - hexano proporcionó el benzofurano en forma de un sólido amarillo (37 mg, 25,8%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (m, 2 H), 7,43 (s ancho, 2H), 6,98 (dd, J = 9 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,18 (t, J = 4,5 Hz, 4H); CL-EM (ES MH⁺ = 391/393, RT = 3,11mm).

Ejemplo 178

Procedimiento E-3

Preparación de (3-Amino-6-pirrol-1-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-etanona



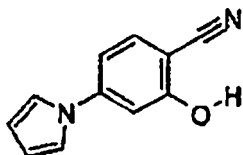
ES 2 271 537 T3

Etapa 1

Preparación del material de partida: 2-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-yl)benzonitrilo

5

10



15

20

En un tubo sellado se añadió 2-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)benzenocarboxilato de metilo (960 mg, 4,42 mmol), bis (trimetilsilil)amiduro de sodio 2 M en THF (7,1 ml, 7,1 mmol, 1,6 eq), y 1,3-dimetilimidazolinona (1,77 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 185°C durante 17 h. La reacción enfriada se hidrolizó con solución acuosa de HCl al 10% y se vertió en acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 25% para dar un sólido blanco (585 mg, 71,9%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,29 (t, J = 2,4 Hz, 2H); R_f = 0,18 (acetato de etilo - hexano al 25%).

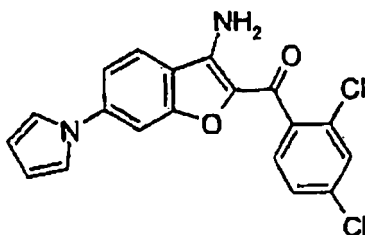
Etapa 2

25

Preparación del compuesto del título: (3-Amino-6-pirrol-1-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

30

35



40

45

A una solución agitada de 2-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)benzonitrilo (60 mg, 0,33 mmol) y 2,2',4'-tricloroacetofenona (109,2 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3,2 ml) se añadió carbonato potásico (67,5 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq), y la mezcla de reacción naranja se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción de color vino oscuro resultante se vertió en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. La capa orgánica después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 25%. La cristalización en diclorometano - hexano proporcionó el benzofurano en forma de un sólido amarillo (89,0 mg, 73,6%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,60 a 7,53 (m, 5H), 7,48 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 6,26 (t, J = 2,1 Hz, 2H); CL-EM (ES MH⁺ = 371, RT = 3,74 min).

Ejemplo 179

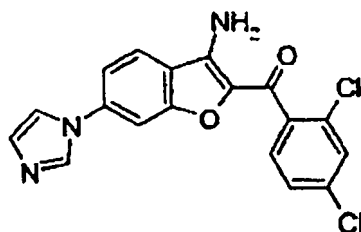
50

Procedimiento E-4

Preparación de (3-Amino-6-imidazol-1-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

55

60

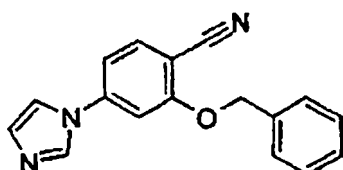


65

ES 2 271 537 T3

Etapa 1

Preparación del material de partida: 2-benciloxi-4-(imidazol-1-il)benzonitrilo



5

10

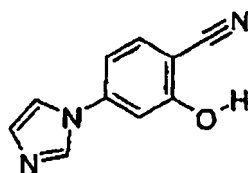
15

20

Una mezcla de 2-benciloxi-4-yodo-benzonitrilo (500 mg, 1,49 mmol), imidazol (152,3 mg, 2,24 mmol, 1,5 eq), carbonato de cesio (534,7 mg, 1,64 mmol, 1,1 eq), triflato de cobre (II) (75,0 mg, 0,15 mmol, 0,1 eq), 1,10-fenantrolina (269 mg, 1,49 mmol, 1,0 eq), y *trans,trans*-dibencilidenacetona (95,6 mg, 0,10 mmol, 0,1 eq) en xilenos anhidro (6,0 ml) se trató por ultrasonidos durante 2 min, y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 19 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo al 60% seguido de 100%. La cristalización en acetato de etilo - hexano proporcionó 240 mg (58,4%) del producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,47 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 a 7,36 (m, 6H), 7,15 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H); CL-EM (ES MH⁺ = 276, RT= 2,07 min); R_f = 0,13 (acetato de etilo - hexano al 75%).

Etapa 2

Preparación del material de partida: 2-hidroxi-4-(imidazol-1-il)benzonitrilo



30

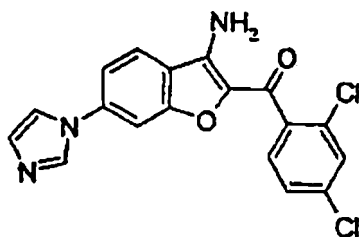
35

40

A un matraz seco cargado con Pd/C al 10% (20,0 mg, 0,07 mmol, 0,1 eq) se añadió una solución de 2-benciloxi-4-(imidazol-1-il)benzonitrilo (200 mg, 0,73 mmol) en acetato de etilo - etanol 1:1 en v/v (7,3 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno suministrada mediante un balón acoplado durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró. La recristalización en acetato de etilo - hexano dio 120 mg (89,2%) de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 a 6,98 (m, 3H); R_f = 0,13 (metanol - acetato de etilo al 20%).

Etapa 3

Preparación del compuesto del título: (3-Amino-6-imidazol-1-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona



50

55

A una solución agitada de 2-hidroxi-4-(imidazol-1-il)benzonitrilo (60 mg, 0,32 mmol) y 2,2',4'-tricloroacetofenona (108,6 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3,2 ml) se añadió carbonato potásico (67,2 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq), y la mezcla de reacción naranja se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción de color vino oscuro resultante se vertió en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. La capa orgánica después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 75% seguido de acetato de etilo al 100%. La cristalización en diclorometano - hexano proporcionó el benzofurano en forma de un sólido naranja (32,5 mg, 27,0%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 a 7,57 (m, 4H), 7,11 (s, 1H); CL-EM (ES MH⁺ = 372, RT= 2,37 min).

ES 2 271 537 T3

Los otros compuestos de la Tabla 4 se pueden preparar de una forma similar a la descrita antes, eligiendo los materiales de partida adecuados que son fácilmente disponibles y/o cuya síntesis se enseña en este documento, y usando el procedimiento descrito antes u otros procedimientos químicos convencionales conocidos en la técnica.

5

TABLA 4

Ejemplos sintetizados usando el Procedimiento general E

10

Ej.	Estructura	R _f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (II)**	Síntesis de R4-H**	Síntesis de (I)
180		R _f = 0,41 (75% EtOAc/HEX)	355/357	A-2	com	E-1
181		R _f = 0,14 (50% EtOAc/HEX)	389/391	com	com	E-1
182		R _f = 0,18 (75% EtOAc/HEX)	390/392	com	com	E-1
183		R _f = 0,16 (50% EtOAc/HEX)	404/406	com	com	E-1
184		R _f = 0,23 (75% EtOAc/HEX)	384,0	A-2	com	E-1
185		R _f = 0,16 (25% EtOAc/HEX)	375,0	com	com	E-2

55

60

65

Ej.	Estructura	R _f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de R4-H**	Síntesis de (I)
186		R _f = 0,30 (50% EtOAc/HEX)	337,0	com	com	E-2
187		R _f = 0,12 (25% EtOAc/HEX)	333,0	com	com	E-3
188		R _f = 0,1 (25% EtOAc/HEX)	333,0	com	com	E-3
189		RT = 3,23	347,3	A-5	com	E-3
190		R _f = 0,26 (5% MeOH/EtOAc)	332,0	com	com	E-4
191		R _f = 0,11 (25% EtOAc/HEX)	332,0	com	com	E-4
192		R _f = 0,17 (25% EtOAc/HEX)	334,0	com	com	E-4
193		R _f = 0,08 (25% EtOAc/HEX)	334,0	com	com	E-4
194		R _f = 0,345 (50% EtOAc/HEX)	368,0	com	com	E-4

Notas:

*A continuación se dan las condiciones de CL-EM: los HPLC - espectros de masas por electropulverización (HPLC ES-EM) se obtuvieron usando un sistema de HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 306, un autoinyector Gilson 215, un detector de matriz de diodos Gilson, una columna C-18 YMC Pro (2 x 23 mm, 120 Å), y un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass LCZ con ionización por electropulverización de flujo normal. Los espectros hacían un barrido de 120-1000 uma en 2 segundos. Los datos de ELSD (Detector evaporativo de difracción de

ES 2 271 537 T3

la luz) también se adquirieron como un canal análogo. Se usó elución con gradiente con el tampón A de acetonitrilo en agua al 2% con TFA al 0,02% y el tampón B de agua en acetonitrilo al 2% con TFA al 0,02% a 1,5 ml/min. Las muestras se eluyeron de la siguiente forma: 90% de A durante 0,5 min con subida a 95% de B en 3,5 min y se mantuvo a 95% de B durante 0,5 min y después la columna se devolvió a las condiciones iniciales en 0,1 min. El tiempo total del experimento es 4,8 min.

**com significa disponible comercialmente.

Procedimiento general F

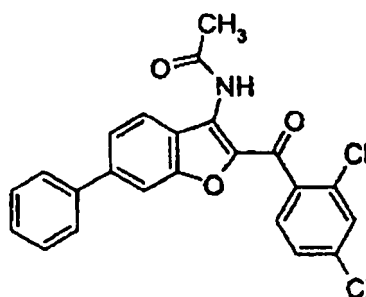
Preparación de compuestos de Fórmula (I) a partir de otros compuestos de Fórmula I

En los siguientes ejemplos se describen los diferentes medios usados para la derivatización adicional de compuestos de fórmula I (preparados por los medios descritos antes) en otros compuestos de fórmula (I).

Ejemplo 195

Procedimiento F-1a

Preparación de N-[2-(2,4-Dicloro-benzoil)-fenil-benzofuran-3-il]-acetamida

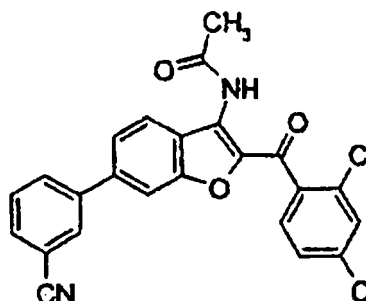


Una mezcla de (3-amino-6-fenil-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)-metanona (129 mg, 0,337 mmol), cloruro de acetilo (0,10 ml, 1,41 mmol, 4,2 eq), diisopropilamina-resina de poliestireno (100 mg, carga de 3,75 mmol/g, 1,1 eq) en dicloroetano anhidro se agitó a 40°C durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 10%. La cristalización en éter - hexano proporcionó 86,8 mg (60,6%) del producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,72 a 7,62 (m, 4H), 7,49 a 7,39 (m, 3H), 2,12 (s, 3H); CL-EM (ES MH⁺ = 423, RT = 4,01 min).

Ejemplo 196

Procedimiento F-1b

Preparación de N-[6-(3-Ciano-fenil)-2-(2,4-diclorobenzoyl)-benzofuran-3-il]acetamida



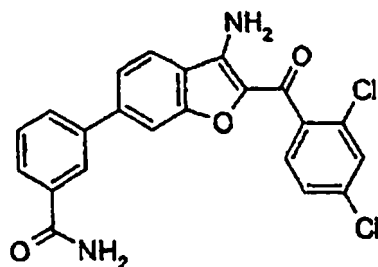
A la solución de 3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-benzonitrilo (preparado según el Procedimiento C-1) (200 mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadió anhídrido acético (0,12 ml, 1,2 mmol, 2,5 eq) y acetato de sodio (100 mg, 1,2 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 40 h. Mientras se enfriaba a t.a., precipitó algo de sólido blanco y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío y se lavó con agua y EtOAc. El secado con bomba de alto vacío dio 120 mg (55%) de N-[6-(3-ciano-fenil)-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-3-il]-acetamida en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,36 (s ancho, 1H), 8,67 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,89 a 7,83 (m, 2H), 7,67 a 7,49 (m, 6H), 7,40 (dd, J=8,8 Hz, 2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H). R_f = 0,62, EtOAc - HEX al 50%.

ES 2 271 537 T3

Ejemplo 197

Procedimiento F-2

5 Preparación de 3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-benzamida



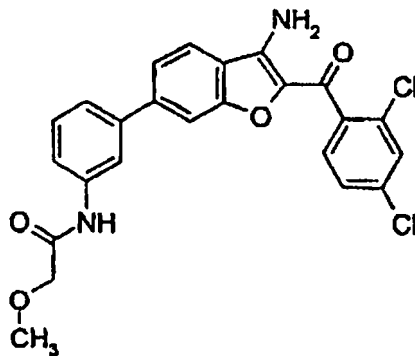
20 A una solución de 3-amino-6-(3'-cianofenil)-1-benzofuran-2-il)(2,4-diclorofenil)metanona (36 mg, 0,09 mmol) en acetona (1,7 ml) y agua (0,88 ml) se añadió percarbonato de sodio con peróxido de hidrógeno al 25% (69,4 mg, 0,44 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente volátil. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida, y el producto bruto se recrystalizó en acetato de etilo - hexano para proporcionar 18,8 mg (50,0%) del producto. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,22 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 a 7,84 (m, 3H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,62 a 7,51 (m, 5H), 7,44 (s, 1H); CL-EM (ES MH⁺ = 425, RT = 2,99 min).

25

Ejemplo 198

30 Procedimiento F-3

Preparación de N-{3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-fenil}-metoxiacetamida



50 Una solución de de ácido metoxi-acético (27,2 mg, 0,30 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (57,9 mg, 0,30 mmol, 1,5 eq), hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (40,8 mg, 0,30 mmol, 1,5 eq), y diisopropiletilamina (698 mg, 0,60 mmol, 3 eq) en THF - acetonitrilo anhidro 1:1 en v/v (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 1 h. Después se añadió una solución de [3-amino-6-(3-amino-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-diclorofenil)metanona (80 mg, 0,20 mmol) en THF anhidro (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó. El producto bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa usando acetato de etilo - hexano al 50% como eluyente. La cristalización en éter - hexano dio 28,2 mg (29,9%) del producto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 9,10 (s ancho, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1 H), 7,83 (m, 1H), 7,65 a 7,41 (m, 7H), 7,11 (s ancho, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,47 (s, 3H); EM ES (MH⁺ = 496); R_f = 0,28 (acetato de etilo - hexano al 30%).

55

60

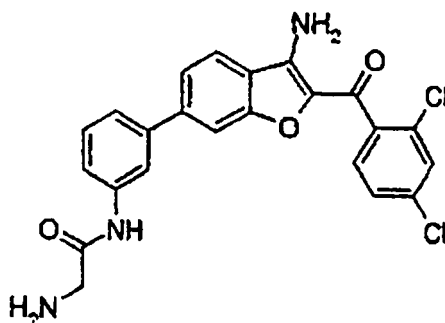
65

ES 2 271 537 T3

Ejemplo 199

Procedimiento F-4

5 Preparación de 2-amino-N-{3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-fenil}acetamida

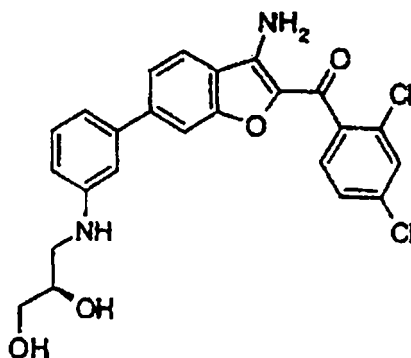


Una mezcla de éster de *tert*-butilo del ácido *N*-{3-[3-amino-2-(2,4-diclorobenzoil)-benzofuran-6-il]-fenilcarbamoyl}-metilcarbámico preparado según el Ejemplo 198 F-3 (80 mg, 0,14 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) y THF anhidro (40 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con diclorometano - metanol al 10% para dar 21,3 mg (32,5%) del producto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 9,96 (s ancho, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,00 a 7,42 (m, 7H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (s ancho, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,92 (s ancho, 2H); EM ES (MH⁺ = 454); R_f = 0,33 (diclorometano - metanol al 10%).

Ejemplo 200

Procedimiento F-5

35 Preparación de {3-Amino-6-[3-((*R*)-2,3-dihidroxi-propilamino)-fenil]-benzofuran-2-il}-(2,4-dicloro-fenil)-metanona



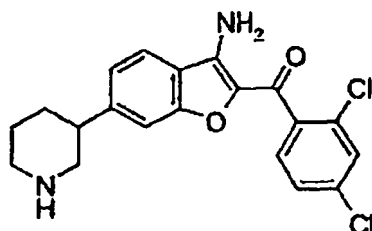
Una mezcla de 3-amino-6-(3'-aminofenil)-1-benzofuran-2-il(2,4-diclorofenil)metanona (150,0 mg, 0,38 mmol) y (S)-(-)-glicidol (0,03 ml, 0,38 mmol, 1,0 eq) en dioxano - agua 2:1 en v/v se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con metanol - acetato de etilo al 5% para dar 78,2 mg (43,9%) del producto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 a 7,53 (m, 5H), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (s ancho, 2H), 7,04 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72(dd, J = 7,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,03 (s ancho, 1H), 3,96 (s ancho, 1H), 3,89 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,74 (s ancho, 1H), 3,66 a 3,59 (m, 2H), 3,44 a 3,36 (m, 1H), 3,21 a 3,12 (m, 1H); CL-EM (ES MH⁺ = 471, RT = 2,82 min).

ES 2 271 537 T3

Ejemplo 201

Procedimiento F-6a

5 Preparación de (3-Amino-6-piperidin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

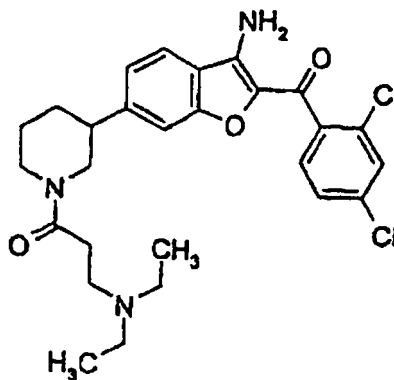


10 Se añadió PtO_2 (4,0 mg, 0,018 mmol) en un matraz seco. Se añadieron metanol (0,6 ml), tetrahidrofurano (0,5 ml),
 20 y cloruro de hidrógeno (50 μl , dioxano 2 N) después de purgar el matraz con argón. Se añadió (3-amino-6-piperidin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (40 mg, 0,10 mmol) al matraz en atmósfera de argón. La solución se
 desgasificó a vacío y se volvió a cargar con argón. Se introdujo hidrógeno gaseoso en el matraz mediante un balón. La
 mezcla se agitó en atmósfera de H_2 a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla después se filtró y el filtrado se
 25 concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC para proporcionar 15,5 mg (38,2%) del compuesto del
 título. RMN ^1H (CDOD_3) δ 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,47 (m; 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (dd, J
 = 8,2 Hz, 1,7 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,08 (m, 3H), 2,07 (t, 2H), 1,86 (m, 2H); EM CL-EM ($\text{MH}^+ = 389,6$).

Ejemplo 202

30 Procedimiento F-6b

Preparación de 1-{3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-piperidin-1-il}-3-dietilamino-propan-1-ona



35 Una mezcla de (3-amino-6-piperidin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (65 mg, 0,17 mmol), clor-
 hidrato de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (35 mg, 0,18 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,18 mmol)
 en cloruro de metileno (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron a la mezcla trietilamina
 (70 μl , 0,50 mmol) y ácido 3-dietilamino-propiónico (24 mg, 0,17 mmol) a la mezcla. La solución se agitó a tem-
 55 peratura ambiente toda la noche. La solución se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC para
 proporcionar 31 mg (42%) del compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29
 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,04 (d, 2H), 4,67 (t, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,99
 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,49 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,96 (m,
 60 6H); EM CL-EM ($\text{MH}^+ = 516,9$).

65

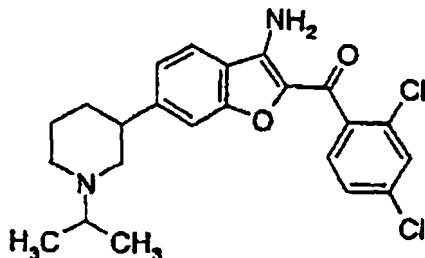
ES 2 271 537 T3

Ejemplo 203

Procedimiento F-6c

5 Preparación de [3-Amino-6-(1-isopropil-piperidin-3-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-diclorofenil)-metanona

10



15

Una mezcla de (3-amino-6-piperidin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (50 mg, 0,13 mmol), acetona (10 μ l, 0,13 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 0,18 mmol), trietilamina (27 μ l, 0,19 mmol), y ácido acético (7,0 μ l, 0,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,3 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La solución se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC para proporcionar 18 mg (32%) del compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 2,94 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,04 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 2,6 Hz, 3H); EM CL-EM (MH^+ = 431,7).

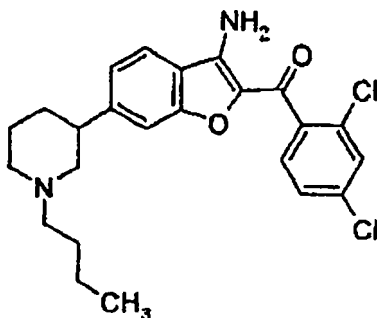
25

Ejemplo 204

Procedimiento F-6d

30 Preparación de [3-Amino-6-(1-butil-piperidin-3-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

35



40

Este compuesto se preparó a partir de (3-amino-6-piperidin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (50 mg, 0,13 mmol) de la forma descrita para la [3-amino-6-(1-isopropil-piperidin-3-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona proporcionado 27mg (47%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,97 (m, 3H), 2,33 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,29 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H); EM CL-EM (MH^+ = 445,4).

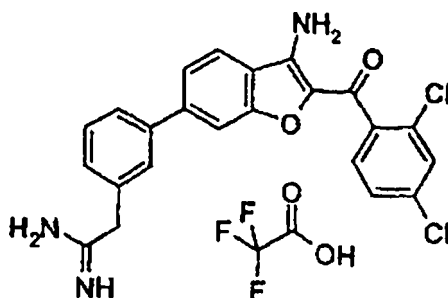
50

Ejemplo 205

Procedimiento F-7a

55 Preparación de 2-{3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-fenil}-acetamidina-ácido trifluoroacético

60



65

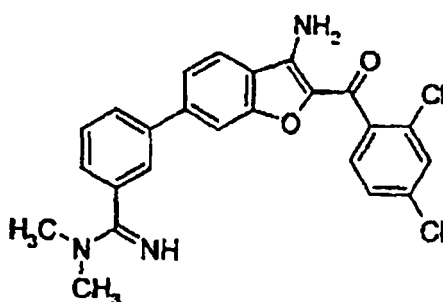
ES 2 271 537 T3

Una solución de 3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-benzonitrilo (160 mg, 38,0 mmol) en metanol (10 ml) se saturó con clorhidrato gaseoso a 0°C, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se saturó con más clorhidrato gaseoso a temperatura ambiente durante 1 h más hasta que la TLC mostró que no quedaba material de partida. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo de éster de metilo del ácido 3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-bencimídico resultante se trató con amoniaco en metanol (7 N, 10 ml) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se separó a presión reducida. Después de la separación por HPLC, se obtuvo un producto sólido blanco (34,4 mg, 16,4%) de 2-{3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-fenil}-acetamidina-ácido trifluoroacético. RMN ¹H (CD₃OD) δ 6,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,94 (m, 3H), 5,86 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,77 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 2H); EM CL-EM (MH⁺ = 438,3), CL EM RT: 2,42 min.

Ejemplo 206

Procedimiento F-7b

Preparación de 3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-N,N-dimetil-benzamidina

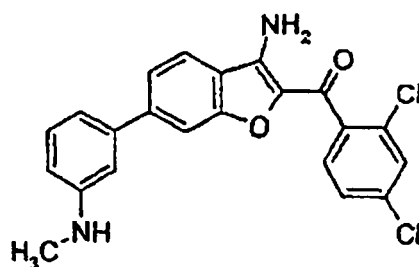


Se añadió 3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-benzonitrilo (1,0 g, 2,46 mmol) a metanol anhidro (10 ml). Después la solución se saturó con HCl gaseoso. Esta se agitó a t.a. durante 1 h. Después la solución se concentró a vacío y una parte del residuo (0,070 g, 0,16 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (2 ml) en atmósfera inerte. A este se añadió dimetilamina (3,1 g, 69 mmol). Después la solución se dejó agitar durante 72 h a t.a. Después la solución se concentró a vacío y se purificó por HPLC para dar 0,025 g (34,7%) de 3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-N,N-dimetil-benzamidina. RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 7,99 (d, J=9,3 Hz, 1H), d 7,78 (d, J=8 Hz 1H), d 7,69 (s, 1H), d 7,62-7,39 (m, 7H), d 2,98 (s, 6H); CL-EM RT: 2,45 min, M+H⁺: 452,3 / 454,2 / 456,2.

Ejemplo 207

Procedimiento F-8

Preparación de [3-Amino-6-(3-metilamino-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona



Una mezcla de [3-amino-6-(3-amino-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona (100 mg, 0,25 mmol), formaldehído (7,5 μl, 0,26 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (75 mg, 0,35 mmol), y ácido acético (15 μl, 0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano de 5% a 30% proporcionando un sólido amarillo (13,7 mg, 13,2%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,2 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,89 (s, 3H); EM CL-EM (MH⁺ = 411,2), RT = 3,47 min.

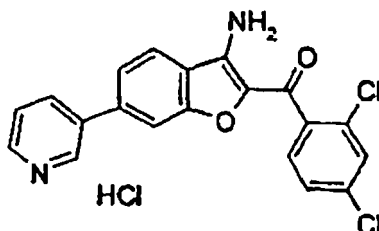
ES 2 271 537 T3

Ejemplo 208

Procedimiento F-9

5 Preparación de clorhidrato de (3-amino-6-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-diclorofenil)metanona

10



15

20 A una solución de (3-amino-6-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-diclorofenil)metanona (80 mg, 0,21 mmol) en etanol caliente (3 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,16 ml, 5,22 mmol, 25 eq). La mezcla de reacción se guardó a t.a. durante 18 h y a 3°C durante 24 h hasta que se formó un sólido cristalino. El precipitado amarillo se filtró y lavó con etanol caliente para dar 37,5 mg (42,8%) de la sal de clorhidrato. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,78 a 7,75 (m, 2H), 7,64 a 7,55 (m, 4H); EM ES (MH⁺ = 383; tiempo de retención = 2,48 min).

25

Los otros compuestos de la Tabla 5 se pueden preparar de una forma similar a la descrita antes para los Ejemplos 195 F1 - 208 F-9, partiendo de los materiales de partida adecuados que son fácilmente accesibles y/o cuya síntesis se enseña en este documento, y usando el procedimiento descrito antes u otros procedimientos químicos convencionales conocidos en la técnica.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

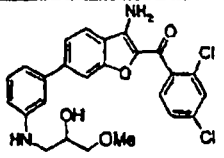
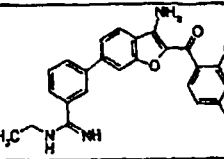
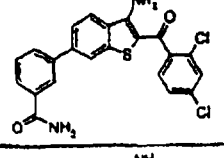
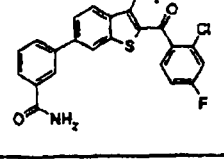
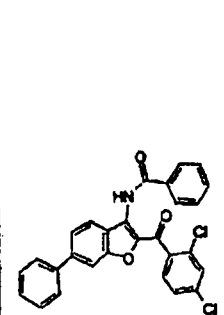
60

65

TABLA 5

Ejemplos sintetizados usando el Procedimiento general F

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) O RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
209		R _f = 0,37 (75% EtOAc/HEX)	425,0	com	com	C-1, F-1
210		R _f = 0,29 (100% EtOAc/HEX)	409,0	A-2	com	C-1, F-2
211		R _f = 0,10, HEX/EtOAc = 50/50	496,0	com	com	C1, F-3
212		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 50/50, 90% PURE	519 / 521	com	com	C1, F-3
213		R _f = 0,30, CH ₂ Cl ₂ /MeOH = 90/10	468,0	com	com	C-1, F-3, F-4
214		R _f = 0,22 (50% EtOAc/HEX)	455,0	com	com	C-1, F-5
215		R _f = 0,28 (100% EtOAc)	471,0	com	com	C-1, F-5

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolvente) o RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
216		R _f = 0,13 (50% EIOAc/HEX)	485,0	com	com	C-1, F-5
217		RT = 2,55	452,3	com	com	C-1, F-7
218		R _f = 0,10, HEX/EIOAc = 50/50	441	com	com	G, F-2
219		R _f = 0,08, HEX/EIOAc = 50/50	425	A-4	com	G, F-2
220		RF = 0,75 [25% EA/Hex]	[Análisis elemental calculado para C ₂₉ H ₁₇ Cl ₂ N O ₃ : %C 69,15 %H 3,52 %N 2,88, Experimental: %C 69,01 %H 3,57 %N 2,84]	com		B-1, F-1

Notas:

*A continuación se dan las condiciones de CL-EM: los HPLC - espectros de masas por electropulverización (HPLC ES-EM) se obtuvieron usando un sistema de HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 306, un autoinyector Gilson 215, un detector de matriz de diodos Gilson, una columna C-18 YMC Pro (2 x 23 mm, 120 Å), y un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass LCZ con ionización por electropulverización de flujo normal. Los espectros hacían un barrido de 120-1000 uma en 2 segundos. Los datos de ELSD (Detector evaporativo de difracción de la luz) también se adquirieron como un canal análogo. Se usó elución con gradiente con el tampón A de acetonitrilo en agua al 2% con TFA al 0,02% y el tampón B de agua en acetonitrilo al 2% con TFA al 0,02% a 1,5 ml/min. Las muestras se eluyeron de la siguiente forma: 90% de A durante 0,5 min con subida a 95% de B en 3,5 min y se mantuvo a 95% de B durante 0,5 min y después la columna se devolvió a las condiciones iniciales en 0,1 min. El tiempo total del experimento es 4,8 min.

**com significa disponible comercialmente.

Procedimiento general G

Preparación de benzotiofenos de Fórmula (I)

5 En el siguiente Esquema general se ilustra la preparación de benzotiofenos de esta invención, y se describe específicamente en la preparación del Ejemplo 221.

Esquema de reacción para el Procedimiento general G

10

15

20

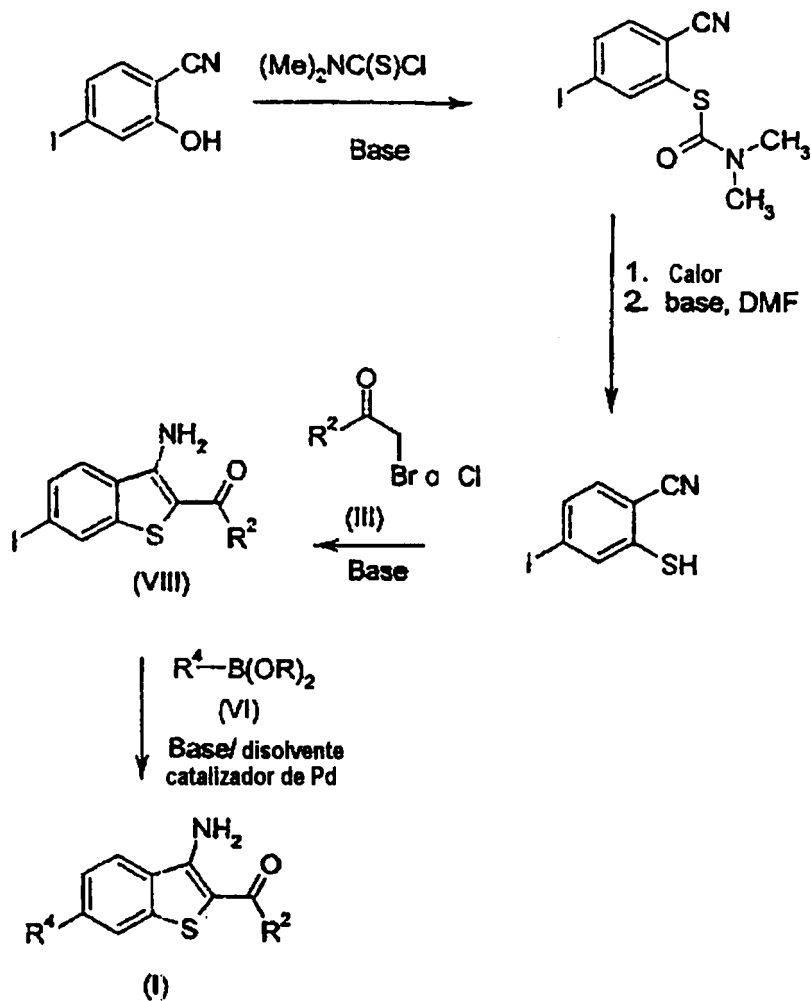
25

30

35

40

45



50

Ejemplo 221

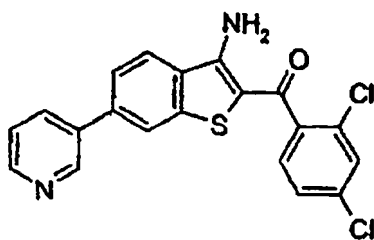
Procedimiento G

55

Preparación de [3-amino-6-(3-piridinil)-1-benzotiofen-2-il](2,4-diclorofenil)metanona

60

65



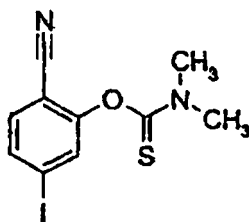
ES 2 271 537 T3

Etapa 1

Preparación de 2-ciano-5-yodofenil-(dimetilamino)metanotioato

5

10



15

20

25

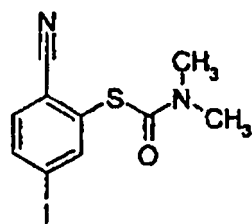
A una solución de 2-ciano-5-yodofenol (10,0 g, 40,8 mmol) en acetona (100 ml) se añadió gota a gota una solución de hidróxido potásico (2,52 g, 44,9 mmol, 1,1 eq) en agua (60 ml) a 0°C. Después de agitar durante 45 min, se añadió una solución de cloruro de dimetiltiocarbamoilo (5,55 g, 44,9 mmol, 1,1 eq) en acetona (60 ml) a 0°C en 30 min. La mezcla de reacción marrón oscuro después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera. Los lavados acuosos combinado se extrajeron con acetato de etilo, y las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El aceite bruto se cristalizó en éter/hexano para dar 2-ciano-5-yodofenil-(dimetilamino)metanotioato (10,3 g, 76,0%) en forma de un sólido de color beige: RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 7,89 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=8,1 Hz, 1H), 3,44 (s, 6H); EM ES (MH⁺ = 333); R_f = 0,70 (acetato de etilo - hexano al 30%).

Etapa 2

30

Preparación de ácido S-(2-ciano-5-yodo-fenil)-dimetiltio-carbámico

35



40

45

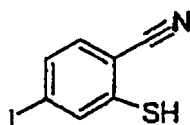
Se calentó el 2-ciano-5-yodofenil-(dimetilamino)metanotioato (10,0 g, 30,1 mmol) hasta un fundido a 200°C en atmósfera de argón durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido marrón resultante se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 20% para dar el ácido S-(2-ciano-5-yodo-fenil)-dimetiltio-carbámico en forma de un sólido blanco (8,3 g; 83,0%); RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,11 (s ancho, 3H), 3,08 (s ancho, 3H); EM ES (MH⁺ = 333,0), R_f = 0,53 (acetato de etilo - hexano al 30%).

50

Etapa 3

Preparación de 2-ciano-5-yodotiofenol

55



60

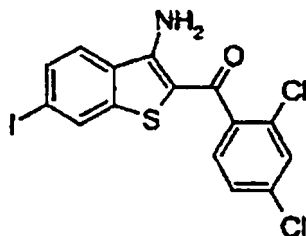
65

Al ácido S-(2-ciano-5-yodo-fenil)-dimetiltiocarbámico (3,0 g, 9,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (30 ml) en atmósfera de argón se añadió gota a gota metóxido de sodio en metanol al 25% (6,1 ml, 27,1 mmol, 3,0 eq) a 0°C. La reacción amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2 N frío (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el 2-ciano-5-yodotiofenol bruto. El material bruto así obtenido se usó directamente sin más purificación.

ES 2 271 537 T3

Etapa 4

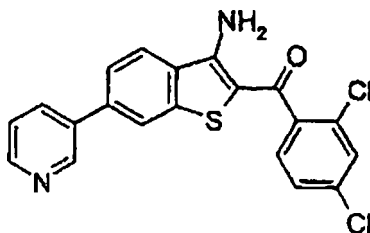
Preparación del producto intermedio 2-[(2',4'-diclorofenil)carbonil]-3-amino]-6-yodobenzotiofeno



Al 2-ciano-5-yodotiofenol bruto (3,0 mmol) y 2,2',4'-triclora-acetofenona (673 mg, 3,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió hidróxido potásico en polvo (832 mg, 6,0 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción marrón se enfrió y diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua, salmuera y se secó. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, y el producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano al 20%, seguido de trituración en hexano, para dar 1,012 g (75,0%) del benzotiofeno. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s ancho, 2H), 7,79 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H); EM ES (MH⁺ = 448/450); R_f = 0,58 (acetato de etilo - hexano al 30%).

Etapa 5

Preparación del compuesto del título: [3-amino-6-(3-piridinil)-1-benzotiofen-2-il](2,4-diclorofenil)metanona



Una solución de (3-amino-6-yodo-1-benzotifen-2-il)(2,4-diclorofenil)metanona (150 mg, 0,33 mmol) en 1,2-dimetoxietano se desgasificó con argón durante 30 min. En ese momento se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), (39 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq) seguido de ácido piridina-3-borónico (41 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (4,0 ml). La reacción se burbujeó con argón durante otros 10 min y después se calentó a 80°C toda la noche (18 h). La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida, y el producto bruto se purificó por MPLC (Biotage) eluida con acetato de etilo - hexano de 45 a 65% para proporcionar 37,5 mg (28,1%) de un sólido amarillo como producto. RMN ¹H (Acetona-d₆) δ 8,84 (dd, J = 2,7, 0,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1 H), 8,00 (m, 2H), 7,87 (s ancho, 2H), 7,68 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H); 7,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H) CL-EM (ES MH⁺ = 399, RT = 2,7t min). R_f = 0,08 (acetato de etilo -hexano al 50%).

Los otros compuestos que aparecen en la Tabla 6 se pueden preparar de una forma similar a la descrita antes, eligiendo los materiales de partida adecuados que son fácilmente accesibles y/o cuya síntesis se enseña en este documento, y usando el procedimiento descrito antes u otros procedimientos químicos convencionales conocidos en la técnica.

TABLA 6

Ejemplos sintetizados usando el Procedimiento G

Ejemplo	Estructura	R _f (TLC disolv.) o RT (min)*	CL/EM ([M+H] ⁺)	Síntesis de (III)**	Síntesis de (VI) o (VII)**	Síntesis de (I)
222		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 50/50	491/493	com	com	G
223		R _f = 0,58, HEX/EtOAc = 70/30	434	com	com	G
224		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 50/50	383	A-4	com	G
225		R _f = 0,45, HEX/EtOAc = 70/30	443/445	com	com	G
226		R _f = 0,08, HEX/EtOAc = 60/40	361	comm	com	G
227		R _f = 0,32, HEX/EtOAc = 70/30	385	com	com	G
228		R _f = 0,12, HEX/EtOAc = 60/40	417	com	com	G
229		R _f = 0,14, HEX/EtOAc = 60/40	453	com	com	G
230		R _f = 0,10, HEX/EtOAc = 70/30	375	com	com	G

Notas:

*A continuación se dan las condiciones de CL-EM: los HPLC - espectros de masas por electropulverización (HPLC ES-EM) se obtuvieron usando un sistema de HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 306, un autoinyector Gilson 215, un detector de matriz de diodos Gilson, una columna C-18 YMC Pro (2 x 23 mm, 120 Å), y un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Micromass LCZ con ionización por electropulverización de flujo normal. Los espectros hacían un barrido de 120-1000 uma en 2 segundos. Los datos de ELSD (Detector evaporativo de difracción de la luz) también se adquirieron como un canal análogo. Se usó elución con gradiente con el tampón A de acetonitrilo en agua al 2% con TFA al 0,02% y el tampón B de agua en acetonitrilo al 2% con TFA al 0,02% a 1,5 ml/min. Las muestras se eluyeron de la siguiente forma: 90% de A durante 0,5 min con subida a 95% de B en 3,5 min y se mantuvo

a 95% de B durante 0,5 min y después la columna se devolvió a las condiciones iniciales en 0,1 min. El tiempo total del experimento es 4,8 min.

**com significa disponible comercialmente.

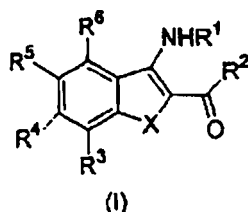
5

Los otros compuestos de Fórmula I se pueden preparar usando procedimientos descritos en este documento u otros procedimientos descritos en la técnica, y usando los materiales de partida y/o productos intermedios adecuados que reconocerán fácilmente los expertos en la materia.

10

TABLA 7

15



20

25

30

35

40

45

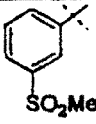
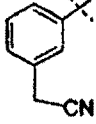
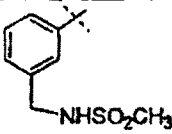
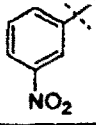
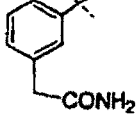
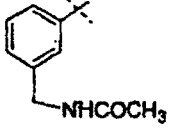
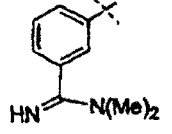
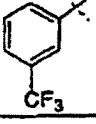
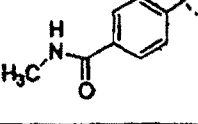
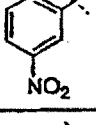
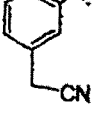
50

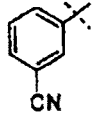
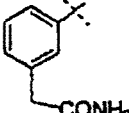
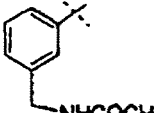
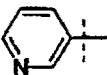
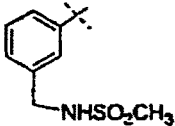
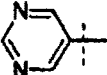
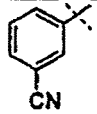
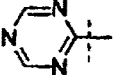
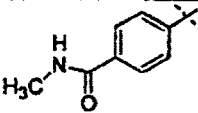
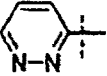
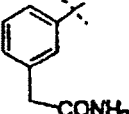
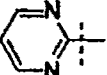
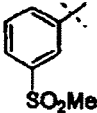
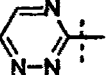
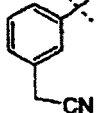
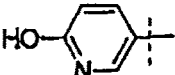
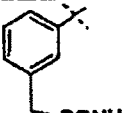
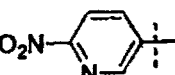
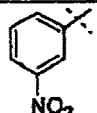
55

60

65


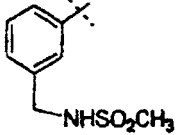
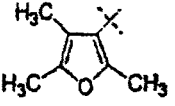
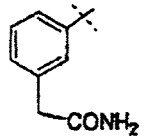
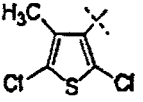
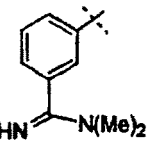
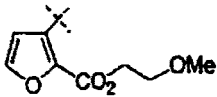
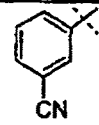
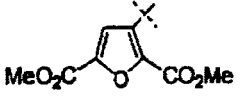
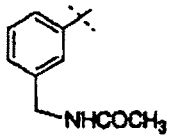
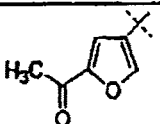
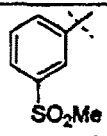
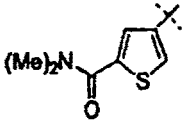
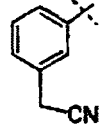
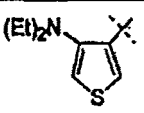
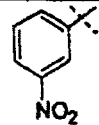
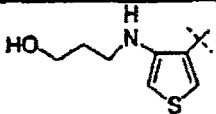
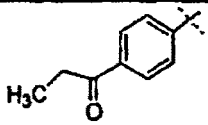
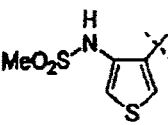
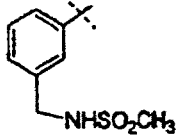
Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
231	O	PhCO-		H		H	H
232	O	H		H		H	H
233	S	H		H		H	H
234	O	H		H		H	H
235	O	H		H		H	H
236	O	H		H		H	H
237	S	H		H		H	H

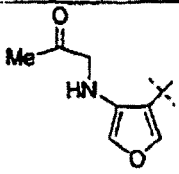
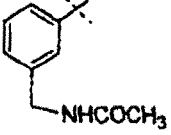
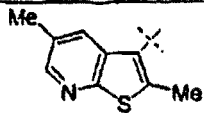
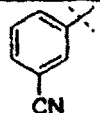
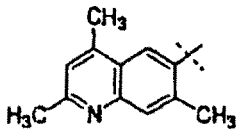
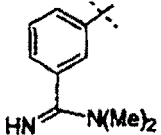
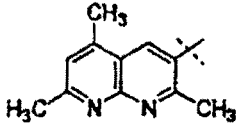
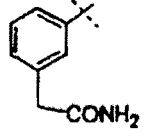
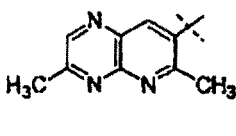
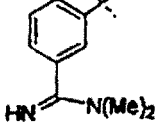
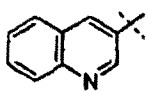
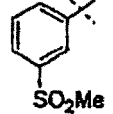
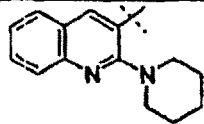
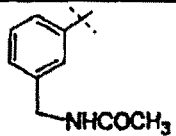
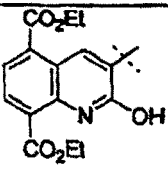
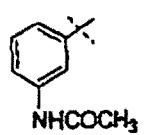
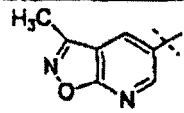
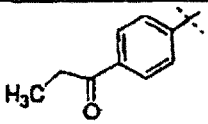
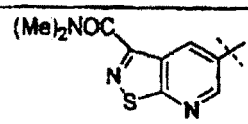
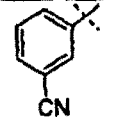
Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
238	O	H	4-Cl-Ph-	H		H	H
239	O	H	3-NO ₂ -Ph-	H		H	H
240	S	H	4-CN-Ph-	H		H	H
241	S	H	2,4,6-triCl-Ph-	H		H	H
242	O	H	3,4,5-triMe-Ph-	H		OH	H
243	O	H	4-CF ₃ -Ph-	H		H	H
244	O	H	3-CH ₃ CO-Ph	H		H	H
245	O	H	4-(COOH)-Ph-	H		H	H
246	O	Et	3-(CO ₂ Et)-Ph-	H		H	H
247	O	H	4-[CON(Me) ₂]-Ph	H		H	H
248	O	H	3-(NHCH ₂ CH ₂ SO ₂ Me)-Ph	H		H	H

Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
249	O	Me	4-(NHSO ₂ Me)-Ph	H		H	H
250	O	H	3-(NHCOEt)-Ph	H		H	H
251	O	H	4-(NH(CH ₂) ₄ -COMe)-Ph	H		OMe	H
252	S	H		H		H	H
253	S	H		H		H	H
254	O	H		H		H	H
255	O	H		H		H	H
256	O	Ac		H		H	H
257	O	H		H		Me	H
258	O	H		H		H	H
259	O	H		H		H	H

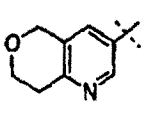
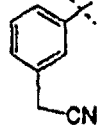
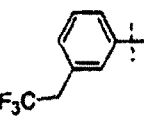
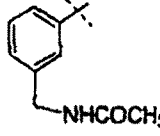
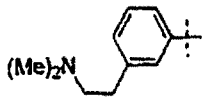
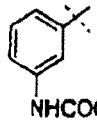
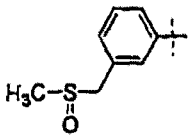
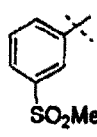
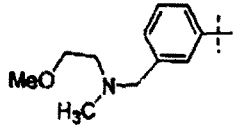
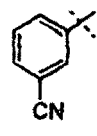
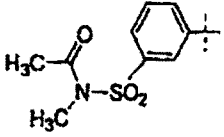
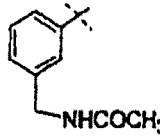
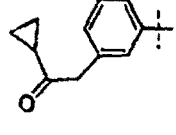
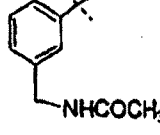
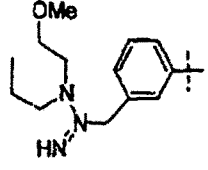
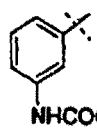
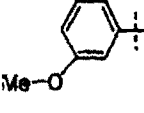
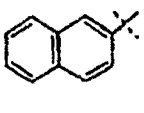
Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
260	O	H		H		H	H
261	S	H		H		Cl	H
262	S	H		H		H	H
263	O	H		H		H	OH
264	O	Me		H		H	H
265	O	H		H		Me	H
266	O	H		H		Cl	H
267	O	Et		H		CF ₃	H
268	O	H		H		OH	H
269	O	H		H		F	H


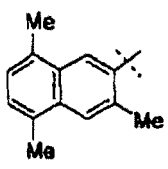
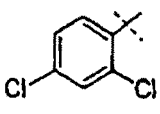
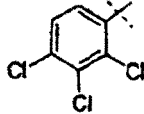
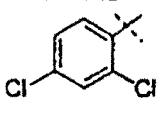
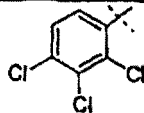
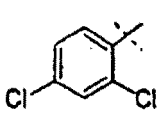
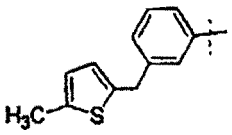
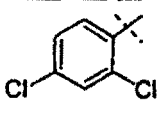
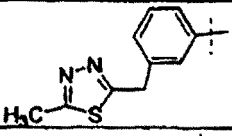
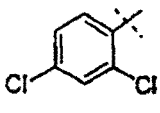
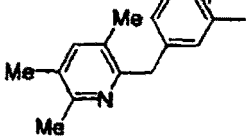
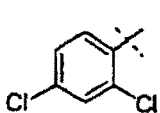
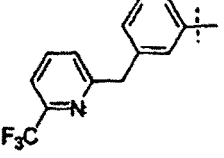
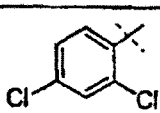
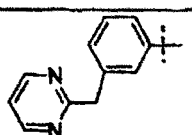
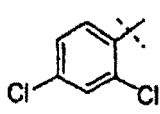
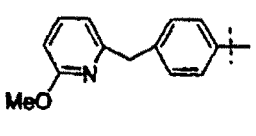
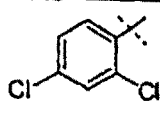
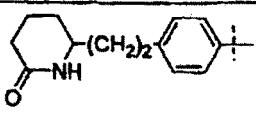
Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
270	S	Et		H		EIO	H
271	O	Et		H		Cl	H
272	O	Me		H		CF ₃ O	H
273	O	H		H		CH ₃	H
274	O	H		H		H	H
275	O	H		H		H	H
276	S	H		H		H	H
277	S	H		H		H	H
278	O	H		H		H	H
279	S	H		H		H	

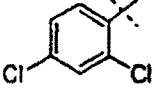
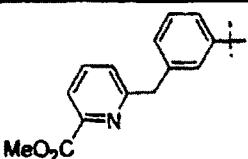
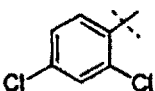
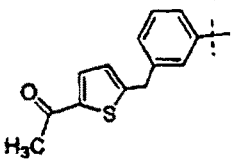
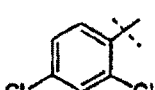
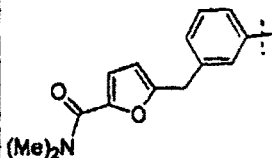
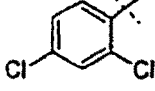
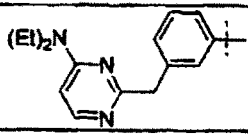
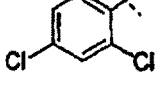
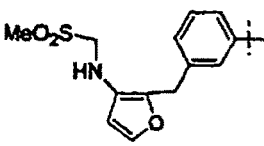
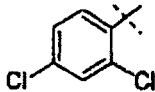
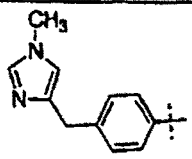
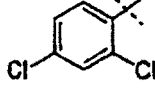
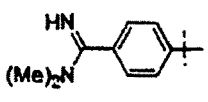
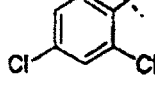
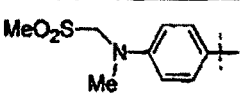
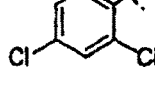
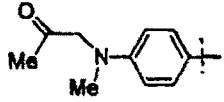
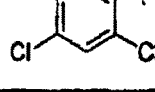
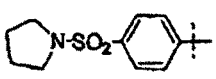
Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
280	S	H		H		Cl	H
281	O	H		H		F	H
282	O	H		H		Me	H
283	O	H		H		H	OMe
284	S	Me		H		OH	H
285	O	H		H		H	H
286	O	H		H		H	H
287	O	Et		H		H	H
288	O	H		H		OH	H
289	O	Me		H		H	H

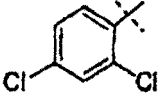
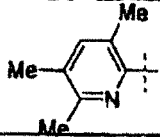
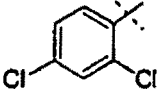
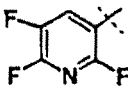
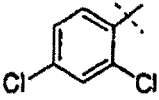
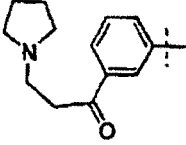
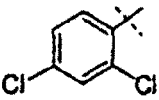
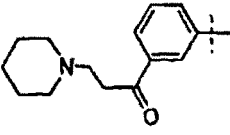
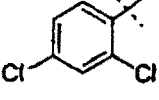
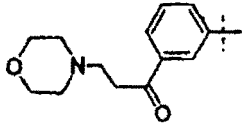
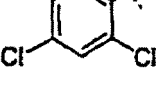
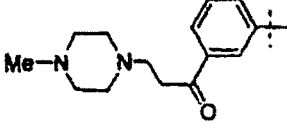
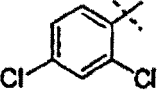
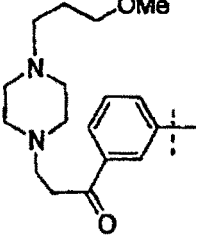
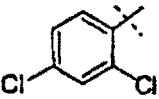
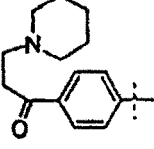
Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
290	O	H		H		H	H
291	O	H		H		H	Cl
292	S	H		H		H	H
293	S	H		H		H	H
294	O	H		H		H	CF ₃
295	O	H		H		OMe	H
296	O	H		H		OH	H
297	O	Et		H		Me	H
298	O	H		H		Cl	H
299	O	H		H		F	H

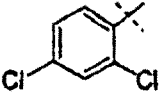

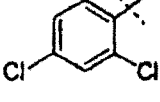

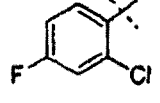

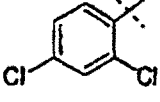
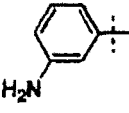
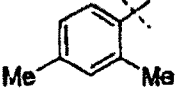
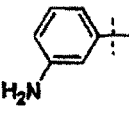
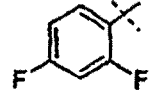
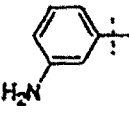
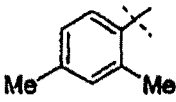
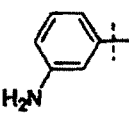
Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
300	O	H		H		Et	H
301	S	H		H		CF ₃ O	H
302	S	Me		H		H	H
303	O	H		H		H	H
304	O	H		H		Me	H
305	O	H		H		OH	H
306	O	H		H		H	H
307	O	H		H		H	H
308	O	H		H		H	OH
309	O	H		H		H	H
310	O	H		H		H	H

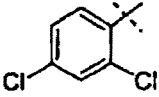
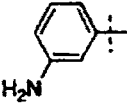
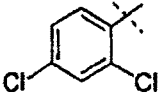
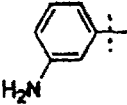
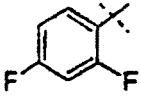
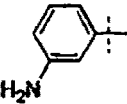
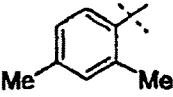
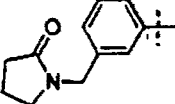
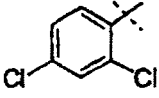
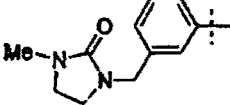
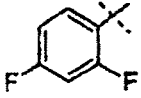
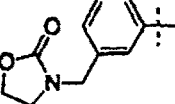
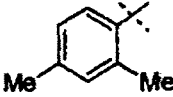
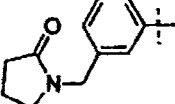
Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
311	O	H		H		OH	H
312	S	H		Cl		H	F
313	O	H		Me		H	Cl
314	O	H		CF ₃		H	H
315	O	H		CF ₃ O		OMe	H
316	O	H		OH		H	OMe
317	O	H		OH		H	Me
318	O	H		OMe		H	H
319	O	H		H		H	H

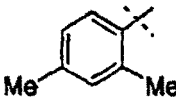
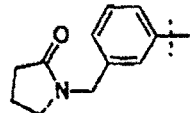
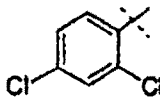
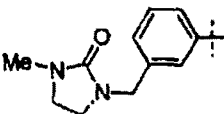
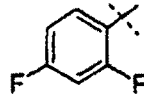
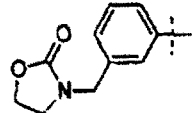
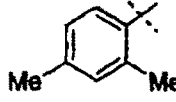
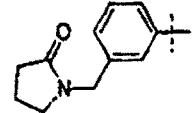
Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
320	O	H		H		H	H
321	O	H		H		H	H
322	O	H		H		H	H
323	O	H		H		Me	H
324	O	H		H		H	H
325	O	H		H		H	H
326	O	H		H		H	H
327	O	H		H		H	Cl
328	O	H		H		H	H
329	O	H		H		H	H

Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
330	O	H		H		H	H
331	O	H		H		H	OH
332	O	H		H		Me	H
333	O	H		H		H	H
334	O	H		H		H	H
335	O	H		H		H	MeO
336	O	H		H		H	H
337	O	H		H		MeO	H
338	O	H		H		H	H
339	O	H		H		H	H

Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
340	O	H		H		H	Cl
341	O	H		H		H	H
342	O	H		H		H	H
343	O	H		H		OH	H
344	O	H		H		H	H
345	O	H		H		H	H
346	O	H		H		H	H
347	O	H		H		H	H

Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
348	O	H		OH		H	H
349	O	H		H		H	OH
350	O	H		OH		H	H
351	O	H		OH		H	H
352	O	H		H		OH	H
353	S	H		H		H	OH
354	O	H		OH		OH	H

Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
355	O	H		F		H	H
356	O	H		H		H	F
357	O	H		F		H	F
358	O	H		H		H	H
359	O	H		H		H	H
360	O	H		H		H	H
361	S	H		H		H	H

Ejemplo	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
362	O	H		OH		H	H
363	O	H		H		OH	H
364	O	H		H		OH	H
365	S	H		H		H	OH

Composiciones útiles para el procedimiento de esta invención

Un compuesto de Fórmula I es útil en este procedimiento para tratar las afecciones descritas después en este documento cuando se formula en forma de una composición farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéuticamente aceptable es un compuesto de Fórmula I mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente en concentraciones acordes con la actividad eficaz del ingrediente activo de modo que cualesquiera efectos secundarios atribuibles al vehículo no afecten negativamente a los efectos beneficiosos del principio activo.

Los ingredientes farmacéuticos usados habitualmente que se pueden usar como adecuados para formular la composición para la vía de administración pretendida, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, solución de amoníaco, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CClF₃);

agentes de desplazamiento del aire (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, nitrógeno y argón);

agentes antifúngicos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

ES 2 271 537 T3

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, cloruro de benzalconio, cloruro de ben-
cetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetil-piridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y
timerosal);

5 antioxidantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol
butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito
de sodio, formaldehído-sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);

10 materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, polímeros de bloques, caucho natural y sintético,
poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes tampón (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato de
sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato de citrato de sodio);

15 agentes vehículo (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aro-
mático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete,
aceite de sésamo, cloruro de sodio bacteriostático para inyección y agua bacteriostática para inyección);

20 agentes quelantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, edetato de sodio y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, Rojo n° 3 FD&C, Rojo n° 20 FD&C, Amarillo n° 6 FD&C,
Azul n° 2 FD&C, Verde n° 5 D&C, Naranja n° 5 D&C, Rojo n° 8 D&C, caramelo y rojo óxido de hierro);

25 agentes clarificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico,
monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

30 agentes de encapsulación (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, gelatina y acetato-ftalato de celulosa);

agentes de sabor (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite
de naranja, aceite de menta y vainillina);

35 humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes levigantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, aceite mineral y glicerina);

40 aceites (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, aceite de arachis, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de
cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases de pomadas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilengli-
col, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);

45 potenciadores de la penetración (suministro transdérmico) (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, alcoholes
monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes de ácidos grasos saturados o insatura-
dos, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados
de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);

50 plastificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, ftalato de dietilo y glicerol);

disolventes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol,
isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para
inyección y agua estéril para irrigación);

55 agentes de endurecimiento (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, alcohol cetílico, ceras de ésteres de cetilo,
cera microcristalina, parafina, alcohol de estearilo, cera blanca y cera amarilla);

bases de supositorios (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

60 tensioactivos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, nonoxinol 9, poli-
sorbato 80, lauril-sulfato de sodio y monopalmitato de sorbitán);

65 agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, agar, bentonita, carbomeros, carboximetil-ce-
lulosa sódica, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, caolín,
metil-celulosa, tragacanto y Veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilen-
glicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

ES 2 271 537 T3

agentes antiadherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, estearato magnésico y talco);

5 aglutinantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, goma arábiga, ácido algínico, carboximetil-celulosa sódica, azúcar comprimible, etil-celulosa, gelatina, glucosa líquida, metil-celulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

10 diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

10 agentes de recubrimiento de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, glucosa líquida, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma de laca);

15 excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, fosfato de calcio dibásico);

20 disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, almidón-glicolato de sodio y almidón);

deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, sílice coloidal, almidón de maíz, y talco);

25 lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, estearato de calcio, estearato magnésico, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacificante para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, dióxido de titanio);

30 agentes de clarificación para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, cera de carnauba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

35 agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes que aumentan la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, ácido algínico, bentonita, carbo-
meros, carboximetil-celulosa sódica, metil-celulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

40 agentes humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan, heptadecaetilen-oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen-sorbitol, y estearato de polioxietileno).

45 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica, usando cualesquiera formas de unidad de dosificación convencionales eficaces formuladas como preparaciones de liberación inmediata, lenta o con el tiempo, incluyendo, por ejemplo, las siguientes.

50 Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica para fabricar composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo corriente de gelatina de cubierta dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

55 En otra realización, los compuestos de esta invención se pueden comprimir con bases para comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz combinados con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes dirigidos a ayudar a la rotura y disolución del comprimido después de la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, goma de guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo del granulado del comprimido y a prevenir la adherencia del material del comprimido a las superficies de la boquilla y punzones de la máquina de comprimidos, por ejemplo, talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o cinc, colorantes, agentes colorantes y agentes de sabor tales como menta, aceite de gaulteria, o sabor de cereza, dirigido a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y a hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para usar en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato de calcio y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y alcoholes polietilénicos, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente de emulsión farmacéuticamente aceptables. Pueden estar presentes otros materiales diferentes tales como recubrimientos o para modificar de otra forma la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o capsulas se puede recubrir
65 con goma de laca, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para preparar una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran con los ya mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, de sabor y colorantes descritos antes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas naturales tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos naturales tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y de sabor.

Las suspensiones oleosas se pueden formular por suspensión del principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones en aceite pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes de sabor; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, y conservante, tal como metilparabeno y propilparabeno y agentes de sabor y colorantes.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, en forma de dosificaciones inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido o mezcla de líquidos estéril tal como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol de hexadecilo, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres tales como polietilenglicol 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbomeros, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa o carboximetil-celulosa o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención son los procedentes de petróleo, animales, plantas o sintéticos, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metal alcalino, amonio y trietanolamina de ácido graso y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetildialquilamonio, haluros de arilpiridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso, y poli(oxietileno-oxipropileno) o copolímeros de óxido de etileno o de óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del principio activo en solución. También se pueden usar conservantes y tampones de forma ventajosa. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación está en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tiene el HLB deseado.

Los ejemplos de tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácido graso y polietileno-sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones se pueden formular según procedimientos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetil-celulosa sódica, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser fosfátidos naturales tales como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquilo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilénico

ES 2 271 537 T3

o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxi-etilénico.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral y no tóxico. Los diluyentes y disolventes que se puede usar son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro de sodio isotónicas y soluciones de glucosa isotónicas. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este propósito, se puede usar cualquier aceite fijo insípido incluyendo como o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicol.

Otra formulación usada en los procedimientos de la presente invención usa dispositivos de liberación transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para suministrar agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica (véase, p. ej., la patente de EE.UU. n° 5.023.252, presentada el 11 de junio, 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Dichos parches se pueden construir para el suministro continuo, por pulsos o según demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, de microesferas polímeras y de gel polímero, que se conocen en la técnica.

Puede ser conveniente o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y uso de dispositivos de suministro mecánico para suministrar agentes farmacéuticos es conocido en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente en el cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para sobrepasar la barrera hematoencefálica. Uno de dichos sistemas de suministro implantable, usado para transportar agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de EE.UU. n° 5.011.472, presentada el 30 de Abril, 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, denominados en general vehículos o diluyentes, según sea necesario o convenga. Se pueden usar procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificaciones adecuadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia: Powell, M.F. y col, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* **1998**, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* **1999**, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* **1997**, 51(4), 166-171.

Se cree que un experto en la materia, usando la información precedente, puede usar la presente invención en toda su extensión. No obstante, a continuación se dan ejemplos de formulaciones farmacéuticas que se pueden usar en el procedimiento de la presente invención. Sólo tienen propósitos ilustrativos, y no se deben considerar limitantes de la invención de ninguna forma.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar más como sigue:

Solución estéril IV: Una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención se hace usando agua inyectable, estéril, y si es necesario se ajusta el pH. La solución se diluye para administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa al 5% estéril y se administra en forma de una infusión IV en 60 min.

Polvo liofilizado para administración IV

Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención en forma de un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable, estéril o dextrosa al 5% hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye más con solución salina o dextrosa al 5% a 0,2-0,4 mg/ml, y se administra por bolo IV o por infusión IV en 15-60 min.

Suspensión intramuscular: La siguiente solución o suspensión se puede preparar para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto deseado de esta invención insoluble en agua

5 mg/ml de carboximetil-celulosa sódica

ES 2 271 537 T3

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio

5 9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de cubierta dura: Se preparan un gran número de cápsulas unitarias cargando cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencionales cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato magnésico.

10 *Cápsulas de gelatina blanda:* Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg de principio activo. Las cápsulas se lavan y secan. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar
15 una mezcla medicinal miscible en agua.

Comprimidos: Se preparan un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación es 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato magnésico, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos adecuados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retardar la absorción.

Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Estas son formas sólidas de dosificación oral hechas por procedimientos nuevos y convencionales. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para la disolución y liberación
25 inmediata del medicamento. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tales como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en forma de comprimidos o comprimidos oblongos sólidos mediante técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos medicinales se pueden comprimir con azúcares viscoelásticos y termoelásticos y polímeros o componentes efervescentes para producir matrices porosas para la liberación inmediata sin la necesidad de agua.

30 Los compuestos y composiciones descritos en este documento se pueden usar para fabricar una composición farmacéutica para tratar o prevenir trastornos hiperproliferativos. Se puede administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición de esta invención a un paciente que lo necesite con el fin de lograr un efecto farmacológicamente deseado. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesite
35 tratamiento (incluyendo tratamiento profiláctico) para un trastorno particular descrito más adelante en el presente documento. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto o composición es la cantidad que produce un resultado deseado o ejerce una influencia en el trastorno hiperproliferativo particular que se va a tratar.

40 Los trastornos hiperproliferativos incluyen pero no se limitan, tumores sólidos tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ocular, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis lejanas. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

45 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan, carcinoma pulmonar de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

50 Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan, glioma de tronco encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, endimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

55 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan, cáncer de endometrio, cuello de útero, ovario, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado, y de glándula salival.

60 Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan, cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter y uretral.

Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan, melanoma intraocular y retinoblastoma.

65 Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan, carcinoma hepatocelular (carcinomas de célula hepática con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

ES 2 271 537 T3

Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células Merkel, y cáncer de piel de tipo no melanoma.

5 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan, cáncer de laringe/hipofaríngeo/nasofaríngeo/orofaríngeo, y de labio y cavidad oral.

Los linfomas incluyen, pero no se limitan, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

10 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenous crónica, y tricoleucemia.

15 Los trastornos descritos antes se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen etiologías similares en otros mamíferos. Por consiguiente, el procedimiento de esta invención se puede administrar a mamíferos, incluyendo seres humanos que necesiten tratamiento para angiogénesis y/o trastornos proliferativos dependientes.

20 La utilidad de los compuestos de la presente invención se puede ilustrar, por ejemplo, por su actividad *in vitro* en el ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro* descrito a continuación. Se ha establecido bien en la técnica la conexión entre la actividad en los ensayos de proliferación de células tumorales *in vitro* y la actividad antitumoral en el cuadro clínico. Por ejemplo, se demostró la utilidad terapéutica del taxol (Silvestrini y col. *Stem Cells* 1993, 11(6), 528-35), taxotere (Bissery y col. *anti Cancer Drug* 1995, 6(3), 339) e inhibidores de topoisomerasas (Edelman y col., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1996, 37(5), 385-93) con el uso de los ensayos de proliferación tumoral *in vitro*.

25 Los compuestos y composiciones descritos en la presente invención, incluyendo sus sales y ésteres, presentan actividad antiproliferativa y por lo tanto son útiles para prevenir o tratar los trastornos asociados con la hiperproliferación. El siguiente ensayo es uno de los procedimientos mediante el cual se puede determinar la actividad del compuesto en relación con el tratamiento de los trastornos identificados en el presente documento.

Ensayo de proliferación de células tumorales in vitro

35 El ensayo de proliferación de células tumorales adherentes usado para ensayar los compuestos de la presente invención implica un lector de salida llamado Cell Titre-Glo desarrollado por Promega (Cunningham, BA "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays. Modern kits ease quantification of cell growth" *The Scientist* 2001, 15(13), 26, y Crouch, SP y col., "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity" *Journal of Immunological Methods* 1993, 160, 81-88).

40 Se cultivan en placa células H460 (carcinoma de pulmón, adquiridas de ATCC) en placas de 96 pocillos con 3000 células/pocillo en medio completo con suero de ternero fetal al 10%, y se incubaron 24 horas a 37°C. 24 horas después del cultivo en placa, se añaden los compuestos de ensayo con una concentración final en el intervalo de 10 nM a 20 μ M en diluciones seriadas con una concentración final de DMSO de 0,2%. Las células se incuban durante 72 horas a 37°C en medio de crecimiento completo después de la adición del compuesto de ensayo. El día 4, usando el kit de ensayo Cell Titer Glo Luminescent® de Promega, se lisan las células y se añaden a cada pocillo 100 microlitros de mezcla sustrato/tampón y se incuban a temperatura ambiente durante 8 minutos. Se hace la lectura de las muestras en un luminómetro para medir la cantidad de ATP presente en los lisatos celulares de cada pocillo, que corresponde al número de células viables en ese pocillo. Se restan los valores de las lecturas a las 24 horas de incubación como Día 0. Para determinar las CI50, se puede usar un análisis de regresión lineal para determinar la concentración de fármaco que da como resultado una inhibición de 50% de la proliferación celular usando este formato de ensayo. Los compuestos de esta invención mostraron una inhibición significativa de la proliferación de células tumorales en este ensayo.

55 Basándose en las técnicas de laboratorio anteriores y otras convencionales conocidas para evaluar los compuestos útiles en la prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos descritos antes por ensayos de toxicidad convencionales y por ensayos farmacológicos convencionales para determinar la prevención y/o tratamiento de las afecciones identificadas antes en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar esas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención para prevenir y/o tratar cada una de las indicaciones deseadas. La cantidad de principio activo que se va a administrar para prevenir y/o tratar una de estas afecciones puede variar ampliamente según consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación usados, el modo de administración, la duración del tratamiento (incluyendo tratamiento profiláctico), la edad y sexo del paciente tratado y la naturaleza y extensión de la afección que se va a prevenir y/o tratar.

65 La cantidad total del principio activo que se va a administrar en general estará en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 0,10 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal al día. Una dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo, y se puede administrar una o más veces al día. La dosificación diaria para

administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión preferiblemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario preferiblemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario preferiblemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópico diario preferiblemente será de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica preferiblemente será la necesaria para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario preferiblemente será de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto el régimen de dosificación inicial y continuado específicos para cada paciente variará según la naturaleza y gravedad de la afección determinada por el médico que atiende, la actividad del compuesto específico usado, la edad y afección general del paciente, el tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. El experto en la materia puede determinar el modo deseado de administración y el número de dosis de un compuesto o composición de la presente invención o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable usando ensayos de prevención y/o tratamiento convencionales.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos distintos, donde la combinación no produce efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con otros agentes anti-hiperproliferativos o para otra indicación, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

Por ejemplo, los agentes antihiperproliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen, pero no se limitan, los compuestos listados en los regímenes farmacológicos de quimioterapia para el cáncer en la 11ª Edición de *Merck Index* (1996), que se incorpora en el presente documento por referencia, tal como asparagina, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucil, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptoizocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

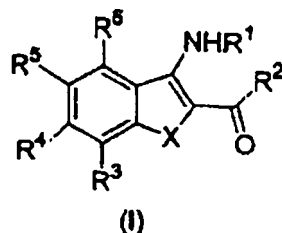
Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan, los compuestos reconocidos para usar en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades neoplásicas en *Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición), editor Molinoff y col., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en el presente documento por referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritrohidroxiniladenina, etinil-estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para usar con la composición de esta invención incluyen, pero no se limitan, otros agentes anticancerígenos tales como epotilona, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Se cree que un experto en la materia usando la información precedente e información disponible en la técnica, puede usar la presente invención en toda su extensión. Debe ser evidente para un experto en la materia que se pueden hacer cambios y modificaciones de esta invención sin salirse del espíritu y alcance de la invención como se expone en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

X se selecciona de O y S;

R¹ se selecciona de H, alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquilo(C₁-C₆), y benzofilo;

R² se selecciona de

fenilo y naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de OH, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₆), halógeno-alcoxi (C₁-C₆), C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁C(O)R^A, y NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁C(O)OR^B,

un heterociclo seleccionado de un heterociclo de 6 miembros, un heterociclo de 5 miembros y un heterocíclico bicíclico condensado, estando cada heterociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de OH, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₆), halógeno-alcoxi (C₁-C₆), C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁S(O)₂R^B, NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁C(O)R^A, y NH[alquil(C₁-C₆)]₀₋₁C(O)OR^B,

R^A en cada caso es de forma independiente H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), NR^BR^B o alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con OH, C(O)R^B, halógeno, alcoxi (C₁-C₃), y NR^BR^B;

R^B en cada caso es de forma independiente H, cicloalquilo (C₃-C₆), y alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con OH, =O, alcoxi (C₁-C₆), NH-alquilo (C₁-C₃), N[alquilo(C₁-C₃)]₂, y NC(O)-alquilo(C₁-C₃),

y en el que R^B, cuando está unido a un átomo de N, en cada caso es alquilo (C₁-C₄), entonces los 2 grupos alquilo (C₁-C₄) considerados junto con el átomo de N al que están unidos, se pueden juntar para formar un anillo saturado,

y en el que R^B y R^B junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo de morfolinilo o un anillo de piperazinilo opcionalmente sustituido en el átomo de N disponible con alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con OH, =O, NH₂, alcoxi (C₁-C₆), NH-alquilo(C₁-C₃) o N[alquilo(C₁-C₃)]₂,

y con la condición de que cuando R^B está unido a S(O) o a S(O)₂, no puede ser H;

R³ se selecciona de H, OH, CN, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₃) y halógeno-alcoxi (C₁-C₃);

R⁴ se selecciona de

piperonilo,

Y en el que

Y es un heterociclo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de =O, N-óxido, H, CN, NO₂, halógeno, halógeno-alquilo (C₁-C₆), OH, halógeno-alcoxi (C₁-C₆), C(O)OR^B, C(NH)NR^BR^B, NR^BR^B, S(O)₀₋₂R^B, S(O)₂NR^BR^B,

alcoxi (C₁-C₆), estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de OH, NR^BR^B, y alcoxi (C₁-C₃),

ES 2 271 537 T3

$\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{C}}$ en el que

R^{C} se selecciona de R^{B} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$,

5 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ en el que

R^{D} se selecciona de R^{A} , cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), Z y $\text{N}[\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)]\text{Z}$ en los que Z en cada caso es un heterociclo opcionalmente sustituido de forma independiente con CN, =O, OH, N-óxido, NO_2 , halógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halógeno-alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), halógeno-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con OH, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$;

$\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{E}}$ en el que

15 R^{E} se selecciona de $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$ y $\text{C}(\text{O})[\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)]\text{Z}$ en el que Z está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente,

20 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con CN, OH, =O, halógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{C}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{E}}$, $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}}$, Z, $\text{C}(\text{O})\text{Z}$, y $\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)]\text{Z}$, en los que Z en cada caso está opcionalmente sustituido de forma independiente como se ha descrito anteriormente,

25 fenilo y naftilo cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de

OH, CN, NO_2 , halógeno, halógeno-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halógeno-alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, Z, $\text{C}(\text{O})\text{Z}$, en los que Z en cada caso está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente,

30 alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), estando dicho alcoxi opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de OH, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$),

$\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{C}}$ en el que R^{C} se selecciona de R^{B} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$,

35 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ en el que R^{D} se selecciona de R^{A} , cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), y $\text{N}[\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)]\text{Z}$, en el que Z está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente,

40 $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{E}}$ en el que R^{E} se selecciona de $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$ y $\text{C}(\text{O})[\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_6)]\text{Z}$ en el que Z está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente,

45 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con CN, OH, =O, halógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{E}}$, $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}}$, Z, $\text{C}(\text{O})\text{Z}$, y $\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)]\text{Z}$, en los que Z en cada caso está opcionalmente sustituido de forma independiente como se ha descrito anteriormente;

R^5 y R^6 se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, CN, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), halógeno, halógeno-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y halógeno-alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$);

50 o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es S.

55 4. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R^2 se selecciona de fenilo, un heterociclo de 6 miembros y un heterociclo de 5 miembros, estando cada uno opcionalmente sustituido.

60 5. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R^4 se selecciona de Y y fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido.

6. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R^2 se selecciona de fenilo, un heterociclo de 6 miembros y un heterociclo de 5 miembros, estando cada uno opcionalmente sustituido, y R^4 se selecciona de Y y fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido.

65 7. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R^4 se selecciona de fenilo e Y, en el que Y se selecciona de un anillo heterocíclico de 5 miembros y piridina, estando cada resto cíclico opcionalmente sustituido.

ES 2 271 537 T3

8. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que R^2 y R^4 está cada uno de forma independiente opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, y R^3 , R^5 y R^6 se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, Cl, F, CN, CH_3 , OCH_3 , CF_3 y OCF_3 .
- 5 9. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que R^1 se selecciona de H y alquilo (C_1-C_6).
10. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R^2 se selecciona de fenilo, un heterociclo de 6 miembros y un heterociclo de 5 miembros, estando cada uno opcionalmente sustituido.
- 10 11. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R^4 se selecciona de Y y fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido.
12. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R^2 se selecciona de fenilo, un heterociclo de 6 miembros y un heterociclo de 5 miembros, estando cada uno opcionalmente sustituido, y R^4 se selecciona de Y y fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido.
- 15 13. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que R^4 se selecciona de fenilo e Y, en el que Y se selecciona de un anillo heterocíclico de 5 miembros y piridina, estando cada resto cíclico opcionalmente sustituido.
- 20 14. Un compuesto de la reivindicación 12, en el que R^2 y R^4 está cada uno de forma independiente opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, y R^3 , R^5 y R^6 se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, Cl, F, CN, CH_3 , OCH_3 , CF_3 y OCF_3 .
- 25 15. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que R^1 se selecciona de H y alquilo (C_1-C_6).
16. Un compuesto seleccionado de
- (3-Amino-6-fenil-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,
- 30 (3-Amino-6-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,
- [3-Amino-6-(3-nitro-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,
- [3-Amino-6-(3-amino-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,
- 35 3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-benzonitrilo,
- N-{3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-fenil}-metanosulfonamida,
- 40 N-{3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-fenil}-acetamida,
- [3-Amino-6-(2-metil-piridin-3-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,
- 5-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-nicotinamida,
- 45 3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-bencenosulfonamida,
- (3-Amino-5-fluoro-6-piridin-3-il-benzofuran-2-il)-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,
- 50 {3-Amino-6-[3-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-fenil]-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,
- 3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-N-metil-benzamida,
- [3-Amino-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,
- 55 3-[3-Amino-2-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-benzofuran-6-il]-benzamida,
- 2-{3-[3-Amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-fenil}-acetamida,
- 60 [3-Amino-6-(2-metil-tiazol-4-il)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,
- N-{3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-bencil}-metanosulfonamida,
- N-{3-[3-amino-2-(2,4-dicloro-benzoil)-benzofuran-6-il]-bencil}-acetamida
- 65 [3-Amino-6-(2-metil-oxazol-4-il)-benzofuran-2-il]-(2-metoxi-fenil)-metanona,
- [3-Amino-6-(3-fluoro-5-nitro-fenil)-benzofuran-2-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,

ES 2 271 537 T3

[3-Amino-6-{3-metanosulfonil-fenil)-benzofuran-2-il}-(2,4-dicloro-fenil)-metanona,

[3-Amino-6-(2-fluoro-piridin-3-il)-benzofuran-2-il}-(2,4-dicloro-fenil)-metanona y

5 [3-Amino-6-(2-metilamino-piridin-3-il)-benzofuran-2-il}-(2,4-dicloro-fenil)-metanona.

17. Una composición que comprende un compuesto de Fórmula I.

18. Una composición según la reivindicación 17, en la que X es O.

10

19. Una composición según la reivindicación 17, en la que X es S.

20. Una composición según la reivindicación 18, en la que R² se selecciona de fenilo, un heterociclo de 6 miembros y un heterociclo de 5 miembros, estando cada uno opcionalmente sustituido, y R⁴ se selecciona de Y y fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido.

15

21. Una composición según la reivindicación 19, en la que R² se selecciona de fenilo, un heterociclo de 6 miembros y un heterociclo de 5 miembros, estando cada uno opcionalmente sustituido, y R⁴ se selecciona de Y y fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido.

20

22. El uso de un compuesto de Fórmula I, para fabricar una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno hiperproliferativo.

23. Un uso según la reivindicación 22, en el que X es O.

25

24. Un uso según la reivindicación 22, en el que X es S.

25. Un uso según la reivindicación 23, en el que R² se selecciona de fenilo, un heterociclo de 6 miembros y un heterociclo de 5 miembros, estando cada uno opcionalmente sustituido, y R⁴ se selecciona de Y y fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido.

30

26. Un uso según la reivindicación 24, en el que R² se selecciona de fenilo, un heterociclo de 6 miembros y un heterociclo de 5 miembros, estando cada uno opcionalmente sustituido, y R⁴ se selecciona de Y y fenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido.

35

40

45

50

55

60

65